

**Vergleich von Parametern der fetalen Magnetokardiographie
unter Verwendung von biomagnetischen Mess-Systemen
mit unterschiedlicher Anzahl von Messkanälen**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sabine Vogel
geboren am 27.08.1980 in Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)

Gutachter

1. PD Dr. E. Schleussner
2. H. Nowak
3. PD Dr. C. Kähler

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.11.2006

Zur Person

geboren am 27. August 1980, in Karl-Marx-Stadt, heute Chemnitz (Sachsen)

ledig, keine Kinder

<u>Schulbildung</u>	Hans-Link-Oberschule, Karl-Marx-Stadt, 1987-1999 Oberschule Neumark (Vogtland), Abitur am Goethe-Gymnasium, Reichenbach (Vogtland)
<u>Studium</u>	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena 10/1999 – 11/2005 1. - 3. Staatsexamen an der Universität Jena Gesamtnote: gut 11/2005 Erlangung der Approbation als Ärztin
<u>Praktisches Jahr</u>	Innere Medizin 10/2004 – 09/2005 am Kreiskrankenhaus Altenburg gGmbH bei CA Prof. Dr. habil. Scholz, Klinik für Gastroenterologie / Endokrinologie CA Dr. Uhlemann, Klinik für Kardiologie / Pulmologie Chirurgie am Kreiskrankenhaus Altenburg gGmbH bei CA Dr. Brachmann, Gefäßchirurgische Klinik CA Dr. Schoen, Klinik für Unfallchirurgie CA Dr. Petzold, Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie Pädiatrie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Jena, bei Prof. Dr. Misselwitz, Nephrologie, Infektiologie OA Dr. Scheidt, Neonatologie
<u>Weiterbildung zur Fachärztin für Innere Medizin</u>	Paracelsus-Klinik Zwickau, Betriebsstätte der Paracelsus-Kliniken Deutschland GmbH CA Dr. Müller, FA für Innere Medizin - Pneumologie seit 12/2005

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
B	magnetische Feldstärke in Tesla T
El. Kanal	Bezeichnung bei der automatischen Datenausgabe der Software Omega [®] : einbezogen sind die drei signalstärksten fetalen Magnetkanäle
EKG	Elektrokardiogramm
fMKG	fetales Magnetokardiogramm
HF	High Frequency: Spektrale Leistung bei 0,15-0,4 Hz; Angabe in ms ²
HFV	Herzfrequenzvariabilität
Kap.	Kapitel
LF	Low Frequency: Spektrale Leistung bei 0,04-0,15 Hz; Angabe in ms ²
mag. Kanal	Bezeichnung bei der automatischen Datenausgabe der Software Omega [®] : einbezogen sind alle verfügbaren (6 bzw. 156) fetalen Magnetkanäle
mean	Mittelwert
MKG	Magnetokardiogramm
pNN5	Verhältnis der Anzahl von NN-Intervall-Differenzen größer als 5 ms zur Gesamtzahl der NN-Intervall; angegeben als Dezimalzahl
RMS	Root Mean Square: Quadratwurzel des arithmetischen Mittels aus den quadrierten Einzelwerten
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences: Quadratwurzel des arithmetischen Mittels aus den quadrierten Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle; in ms
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervall-Längen in ms
SGS-Filter	Savitzky-Golay-Smoothing-Filter
SQUID	Superconducting Quantum Interference Devices
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TI	Transinformationsfunktion, normiert auf $\tau=0$, dimensionslos
TI-Area	Integral der TI
TI-Init.Abfall	Abfall der TI-Kurve im Zeitraum eines Herzschlagintervalls
VLF	Very Low Frequency: Spektrale Leistung bei 0-0,04 Hz; Angabe in ms ²

Inhaltsverzeichnis

Zur Person.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
Inhaltsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Untersuchung von Herzkreislaufparametern	3
2.2 Grundlagen der Entwicklung des fetalen Reizleitungssystems	4
2.3 Grundlagen der Elektrophysiologie des Herzens.....	5
2.4 Herzzeitparameter	6
2.5 Herzfrequenzvariabilität	7
2.5.1 Physiologische Grundlagen und Bedeutung	7
2.5.2 Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HFV)	9
2.6 Fetale Magnetokardiographie	12
2.6.1 Das biomagnetische Feld und seine Messung	12
2.6.2 Historische Entwicklung der Messtechniken.....	12
2.6.3 Fetale Magnetokardiographie – Vorteile und Grenzen.....	13
2.6.4 Superconducting Quantum Interference Devices (SQUID)	15
2.6.5 Der Kryostat.....	16
2.6.6 Reduktion externer Störfaktoren.....	17
3 Bedeutung dieser Arbeit - Zielformulierung	19
4 Methodik der Datenauswertung.....	21
4.1 Studiengruppe	21
4.2 Messtechnik	22
4.2.1 Philips® -Gradiometer	22
4.2.2 ARGOS 200® der Firma AtB®	22
4.3 Datengewinnung	23
4.3.1 Vorbereitung	23
4.3.2 Aufzeichnung der Daten	24

4.4	Signalaufbereitung und Auswertung der Daten.....	25
4.4.1	Auswertung der im Philips®-System gewonnenen Daten.....	25
4.4.2	Auswertung der im ARGOS 200®-System gewonnenen Daten	30
5	Darstellung der Ergebnisse	35
5.1	Verwendete Daten.....	35
5.2	Auswertung der Herzzeitparameter	36
5.2.1	Allgemeines zur Vorgehensweise.....	36
5.2.2	Herzzeitparameter dieser Arbeit gegenüber veröffentlichten Referenzwertn der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena sowie ausgewählter Literatur	37
5.2.3	Intersystemvergleich der Herzzeitparameter	42
5.2.4	Darstellung der automatisch gegen die manuell bestimmten Herzzeitparameter	51
5.3	Parameter der Herzfrequenzvariabilität	58
5.3.1	Reliabilität der Messdaten	58
5.3.2	Intersystemvergleich der Herzfrequenzvariabilitätsparameter	60
6	Diskussion der Ergebnisse	68
6.1	Allgemeine Vorbemerkungen.....	68
6.2	Diskussion der Herzzeitparameter	69
6.3	Diskussion der Herzfrequenzparameter.....	76
7	Schlussfolgerungen und Konsequenzen	81
	Literaturverzeichnis	82
	Anhang.....	85
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	85
	Danksagung	86

1 Zusammenfassung

Als eine nichtinvasive Möglichkeit in der Pränataldiagnostik gewinnt die fetale Magnetokardiographie zunehmend an Bedeutung. Diese Arbeit schafft eine Basis für die Einbindung weiterentwickelter Mess-Systeme in Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe fetaler Biomagnetismus Jena. Aktuell werden im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena die messtechnischen Möglichkeiten des 31-Kanal-Gradiometers der Firma Philips® durch das 195-Kanal-Biomagnetometer ARGOS 200® der Firma AtB® erweitert. Es existieren Hinweise, dass die verwendete Kanalanzahl sowie die Nutzung differenter Systeme mindestens einen Einfluss auf die Herzzeitparameter haben. Zielstellung dieser Arbeit ist es, zu prüfen, inwieweit sich die Verwendung von Mess-Systemen mit differenter Kanalanzahl auf die Bestimmung der Herzzeitparameter sowie die der Herzfrequenzvariabilität (HFV) auswirkt. In diesem Rahmen soll auch die Anwendbarkeit der für die Erwachsenen- Magnetokardiographie entwickelten Auswertungssoftware Omega® in Bezug auf das fMKG geprüft werden.

Auf Basis der Generierung von magnetischen Feldern während der kardialen Erregungsausbreitung lässt sich das MKG mit dem typischen Bild des PQRST-Komplexes ableiten. Die Bestimmung der Herzzeitparameter sowie die Beurteilung der PQRST-Morphologie ermöglicht Aussagen über die kardialen Erregungsabläufe. Von den aufgezeichneten Herzschlagzeitreihen kann über die Auswertung der Schlag-zu-Schlag-Intervalle die Variabilität der Herzfrequenz beurteilt werden. Aufgrund ihres Zusammenhangs mit der Reife und Funktionalität des vegetativen Nervensystems kann die HFV als deren Indikator herangezogen werden. Die in dieser Arbeit untersuchten HFV-Parameter stellen dabei Vertreter der linearen Modellvorstellung mit Zeitdomäne (SDNN, RMSSD, pNN5) und Frequenzdomäne (LF, HF) sowie der nichtlinearen aus dem Bereich der Informationsdomäne (TI-Area, TI-init.Abfall) dar.

Grundlage des erfolgten Intersystemvergleiches waren 15 Datenpaare, aufgezeichnet von Feten gesunder Probandinnen zwischen der 22. und 35. SSW. Es wurden intraindividuelle Datenpaare aufgestellt. Dazu wurde von jeder Probandin in unmittelbarer Abfolge in jedem System ein fMKG von mindestens 5 min aufgenommen. Der erste Teil des Datensatzes wurde im 31-SQUID-Gradiometer der Firma Philips® aufgezeichnet wie folgt ausgewertet: Nach manueller Festlegung eines Templates der maternalen PQRST-Komplexe wurden diese gemittelt und von den Rohdaten abgezogen. Eine fetale Templatefestlegung erfolgte ebenfalls manuell. Anhand dieser wurde eine Zeitreihe der RR-Intervalle für die HFV-Berechnung

erzeugt und nach Mittelung der kindlichen Komplexe die Herzzeitparameter visuell ausgewertet. Der 2. Teil des Datenpaares wurde im ARGOS 200[®] von AtB[®] erhoben. Es handelt sich um ein 195-SQUID-System mit 56 SQUID-Triplets in der Messebene und 9 weiteren Referenz-Triplets, verteilt auf 3 Ebenen über der Messebene. Mittels der Auswertungssoftware Omega 3.3[®] erfolgte eine automatische Datenaufbereitung, Subtraktion der maternalen Signale, Mittelung der kindlichen Herzaktionen und Erstellung einer Triggerliste für die fetale HFV-Betrachtung. Die PQRST-Komplexe wurden visuell ausgemessen. Ausgewählte Herzzeitparameter wurden zudem automatisch von der Software ausgegeben. Parallel erfolgte die Auswertung der ARGOS 200[®]-Rohdaten unter Umgehung von Omega[®]. Für beide Systeme wurden die HFV-Parameter anhand einer MATLAB[®]-Software berechnet, wobei für jedes intraindividuelle Datenpaar Zeitreihen gleicher Intervallzahl und ähnlicher Oszillationsmuster die Grundlage bildeten.

Die Untersuchungen zeigten, dass mit Verwendung von Omega[®] im ARGOS 200[®] die QRS-Komplexe um $4 \pm 3,6$ ms signifikant länger bestimmt wurden als bei der Auswertung ohne diese Software. Die P-Wellen wurden tendenziell um $2,9 \pm 7,8$ ms länger gemessen. Die ARGOS 200[®]-Datenauswertung unter Umgehung von Omega[®] erbrachte dem Philips[®]-System vergleichbar bestimmte Herzzeitparameter. So sind wahrscheinlich die im Rahmen dieser Arbeit beobachteten Differenzen nicht systemisch sondern softwarebedingt. Aktuell wird deshalb eine verbesserte Version der Auswertungssoftware Omega[®] entwickelt.

Die von Omega[®] automatisch ausgewiesenen Herzzeitparameter zeigten gegenüber den visuell bestimmten signifikante Differenzen: So wurden die QRS-Komplexe in Abhängigkeit der Ausgewerteten Kanalanzahl zwischen $10,0 \pm 17,0$ ms und $35 \pm 32,8$ ms länger ausgewiesen. Die Software Omega[®] kann derzeit nicht für die fMKG-Auswertung verwendet werden.

In der Auswertung der HVF-Parameter waren keine signifikanten Intersystem-Unterschiede nachweisbar. Tendenziell war der HF-Bereich im ARGOS 200[®] stärker repräsentiert als im Philips[®]-System.

Es kann eine generelle Vergleichbarkeit beider Systeme bezüglich der Herzzeitparameter und HFV zusammengefasst werden. Zukünftig sollte dennoch an einem größeren Kollektiv geprüft werden, ob die Auffälligkeiten im HF-Bereich durch den messtechnischen Aufbau des ARGOS 200[®]-Magnetometers bedingt sind.

2 Einleitung

2.1 Untersuchung von Herzkreislaufparametern

Die Sorge um das junge Leben beginnt nicht erst mit seiner Geburt. Für eine optimale Entwicklung sind bereits intrauterin gute Wachstumsbedingungen von großer Bedeutung. In der Vergangenheit wurden zahlreiche Möglichkeiten gesucht, mit denen Aussagen über das Wohlbefinden des Kindes getroffen werden können. Schon früh nahmen dabei die fetalen Herzaktionen eine wichtige Stellung ein, welche bereits mit einem Hörrohr durch die mütterlichen Bauchdecken auskultierbar waren. Und seit es möglich ist, die kardialen Signale aufzuzeichnen, sind diese weiteren Analysen zugänglich und können Hinweise über die funktionelle Situation des kindlichen Herz-Kreislauf-Systems geben.

Auf einige vorrangige Untersuchungsmethoden soll an dieser Stelle kurz eingegangen werden: Etabliert hat sich z.B. die Dopplersonographie als Grundlage der Kardiotokographie. Bei diesem Verfahren werden Ultraschallwellen ausgesendet, die an den strömenden Bluteilchen reflektiert werden. Dadurch entstehende Frequenzverschiebung zwischen gesendeten und empfangenen Signalen ermöglichen Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Strömungsverhältnisse und im weiteren auf die fetale Herzfrequenz. Ein weiteres diagnostisches Verfahren stellt die Echokardiographie dar. Anhand dieser können morphologische Auffälligkeiten des fetalen Herzen erkannt werden. Auch sind Aussagen über funktionelle Störungen möglich (Peters et al. 2001). Zu den jüngeren Möglichkeiten der Pränataldiagnostik gehören das fetale Elektro- und das Magnetokardiogramm (fEKG und fMKG). Diese Methoden basieren auf der Detektion des elektrischen bzw. magnetischen Feldes, welches durch die kardialen Ionenströme entsteht. Durch beide Verfahren können Veränderungen der Herzfrequenz und ihrer Variabilität erkannt und fetale Arrhythmien diagnostiziert werden. Mit den bisherigen noninvasiven Methoden war dies pränatal in dieser Form nicht möglich.

Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur Entwicklung und Etablierung der Anwendung der fetalen Magnetokardiographie in der Pränataldiagnostik. Sie bietet eine Grundlage für die Einbindung technisch weiter entwickelter Mess-Systeme in laufende Forschungsprojekte des Biomagnetischen Zentrums und der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Aktuell werden die messtechnischen Möglichkeiten des 31-kanaligen SQUID-Gradiometers der Firma Philips® durch das Biomagnetometersystem ARGOS 200® mit 195 Kanälen erweitert. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die verwendete Anzahl an Messkanälen des SQUID-Magnetometers Einfluss auf die analysierten

Parameter hat (Leeuwen et al. 2002). Es wird Aufgabe dieser Arbeit sein, zu untersuchen, inwieweit dies auf die von der Arbeitsgruppe fetaler Biomagnetismus Jena gewonnenen Daten zutrifft und ob die bisher erhobenen Ergebnisse auch mit zukünftig gewonnenen Daten in Beziehung gesetzt werden können.

2.2 Grundlagen der Entwicklung des fetalen Reizleitungssystems

Bereits im Stadium des tubulären Herzens sind Zellen mit einer Automatiebereitschaft nachweisbar und können als Vorläufer erregungsbildender Zellen gesehen werden. Untersuchungen an Hühnerembryonen konnten zeigen, dass exzidierte embryonale Herzen autonom weiter schlagen. Schon in diesem frühen Entwicklungsstadium sind kardiale Areale mit typischer Eigenfrequenz nachweisbar. Die physiologisch höchste Frequenz weisen die Zellen im Bereich des Sinusknotens auf. Sie übernehmen dadurch die Funktion des Schrittmachers. Hier findet man auch die erste morphologisch sichtbare Differenzierung des spezifischen Reizleitungssystems. Erst dann folgen die Entwicklung des Atrioventrikularknotens, des His'schen Bündels, der Tawara-Schenkel sowie der Purkinje-Fasern (Steding und Seidl 1979).

Im frühen Entwicklungsstadium ist das Herz noch unabhängig von zentralnervöser Beeinflussung. Später wird die Herzfrequenz vegetativ moduliert durch Fasern des Nervus Vagus sowie durch die des zervikalen Sympathikus. Sie bilden im Mesokard dichte Plexus. Die ersten Äste können dabei im Gebiet des Sinus venosus und an den Stämmen von Aorta ascendens und Arteria pulmonalis nachgewiesen werden. Etwa Ende des vierten Entwicklungsmonats reicht das Geflecht aus vegetativen Nervenfasern und Ganglienzellen bis zur Herzspitze. Durch diese Ausbreitung entsteht das Innervationsmuster des Erwachsenenherzens. An den Sinusknoten und die beiden Vorhöfe reichen sympathische und parasympathische Fasern während die Kammern fast rein sympathisch versorgt werden. Die vollständige Einbindung des Herzens in die autonomen Regulationen ist wahrscheinlich erst sehr spät in der Fetalperiode abgeschlossen (Steding und Seidl 1979).

2.3 Grundlagen der Elektrophysiologie des Herzens

Ausgangspunkt der Herzaktion sind Zellen im Bereich des Sinusknotens. Ab hier breitet sich der Impuls mit einer Geschwindigkeit von bis zu 1 m/s kontinuierlich über das atriale Myokard aus bis zum Atrioventrikularknoten. Dieser wird verzögert passiert. Die weitere Erregungsleitung erfolgt mit ca. 4 m/s über das His-Purkinje-System, welches das spezifische Erregungsleitungssystem des Kammermyokards darstellt. Die Leitungsgeschwindigkeit ist abhängig von der Dichte der interzellulären Gap junctions als Leitungsweg mit dem geringstem Widerstand. Eine weitere Rolle spielen Ischämiezustände mit der Folge eines Abfalls des intrazellulären pH-Wertes sowie einer Änderung der Membranpermeabilität für die einzelnen Ionen (Hart 1985).

Der transmembrane Fluss sowie der Transport über entsprechende Ionenkanäle sind von entscheidender Bedeutung für die Entstehung und Weiterleitung der Aktionspotentiale über das gesamte Herz. Die typische myokardiale Form dieses Potentials zeigt dabei einen steilen, durch die Funktion schneller Natriumkanäle verursachten Anstieg. Es folgt ein Plateau, das hauptsächlich aus dem langsamen Einstrom von Natrium- und Kalziumionen resultiert. Diese Kalziumionen bewirken dann über die elektromechanische Kopplung eine Kontraktion der Herzmuskelzelle. Eine Repolarisation und damit Beendigung des Aktionspotentials geschieht insbesondere durch den Auswärtsstrom von Kaliumionen aus der Zelle (Hart 1985, Steding und Seidl 1979). Durch Transmembranströme und Ionenpumpen wird der Ausgangszustand der Zelle wieder hergestellt, was Voraussetzung einer erneuten Erregbarkeit ist.

Eine Besonderheit stellt dabei das instabile Ruhemembranpotential einiger Zellen dar. Es nähert sich kontinuierlich einem Schwellenwert, um beim Überschreiten ein erneutes Aktionspotential und im Folgenden eine fortleitbare Erregung auszulösen. Diese Vordepolarisierungen sind Grundlage der Herzautomatie. Zellen mit der schnellsten Generierung derartiger Präpotentiale lösen dabei vor allen anderen ein Aktionspotential aus und fungieren so als Schrittmacher für das übrige Herz. Im physiologischen Zustand ist dies bezeichnend für die Region des Sinusknotens (Steding und Seidl 1979).

2.4 Herzzeitparameter

Einen Zugang zu den elektrophysiologischen Abläufen der Herzaktionen in ihrer Summe erhält man mit der Darstellung der dabei generierten elektromagnetischen Felder. Die Summenvektoramplituden der Größe „Elektrisches Feld“ im zeitlichen Verlauf ergeben das Bild des EKG (Steinhausen 1993).

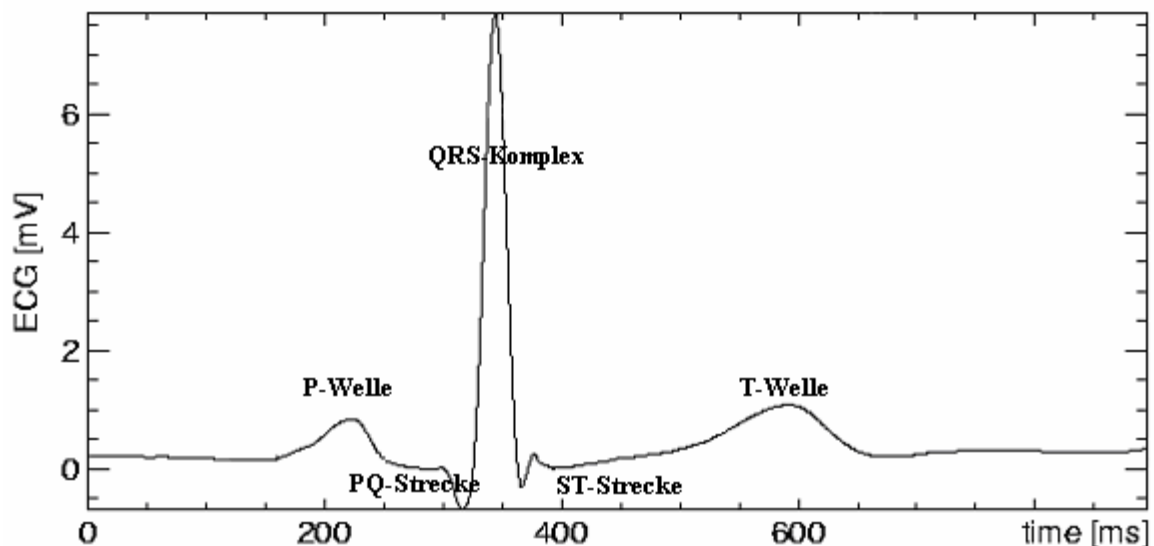


Abbildung 2-1 gemittelte maternale Herzaktion des mitgeführten EKG-Kanals

Abb.2-1 zeigt das gemittelte maternale EKG einer Probandin dieser Arbeit: Die vom Null-Linienpotential ausgehenden Potentialschwankungen werden seit Einthoven mit PQRST und, falls vorhanden, mit U bezeichnet. Dabei ist die P-Welle Ausdruck der Vorhofdepolarisation. Die erregten Vorhöfe sowie die Erregungsleitungsverzögerung im Gebiet des AV-Knotens sind Ausdruck der PQ-Strecke. Das PQ-Intervall umfasst die Zeit vom Beginn der P-Welle bis zur Ausbildung des Kammerkomplexes. Dieser beginnt mit der Q-Zacke. Hier beginnt die Erregung auf die Kammermuskulatur überzugreifen. Der QRS-Komplex ist die Darstellung des elektrischen Summenvektorverlaufes während der Depolarisation des Kammermyokards. Der T-Welle liegt die Erregungsrückbildung in den Ventrikeln zugrunde (Steinhausen 1993). Die Erregungsabläufe über dem Myokard können in ihrer Summe mit dem Parameter „QT-Intervall“ dargestellt werden: Dieses ist definiert vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle.

In dieser Arbeit wurden Parameter der magnetischen Feldkomponente bei der kardialen Erregungsausbreitung untersucht. Da diese den elektrischen Feldkomponenten korrespondieren, sind bei den in dieser Arbeit angewandten MKG-Untersuchungen analoge PQRST-Komplexe darstellbar. Die detaillierten Definitionen der einzelnen fMKG-

Herzzeitintervalle erfolgt in Verbindung der Besprechung der Datenauswertung in Kapitel 4.3.1.1.

Es sind Richtlinien zur Interpretation des EKGs von Neugeborenen erarbeitet worden, worin Normalwerte für die Dauer einzelner Intervalle und EKG-Parameter festgehalten sind sowie Interpretationsanweisungen für elektrokardiographische Abnormalitäten und deren mögliche Ursache (Schwartz et al. 2002). Es konnte ebenso festgestellt werden, dass bedeutende Unterschiede im Neugeborenen-EKG im Vergleich zu dem des Erwachsenen bestehen. So verändern sich die Werte für PQ-Intervall, QRS-Dauer und QT-Intervall mit zunehmendem Alter. Auch während der elektrophysiologischen Entwicklung des Feten lassen sich derartige Veränderungen feststellen. Dabei zeigten bei magnetokardiographischen Untersuchungen die Dauer von P-Welle, PR-Intervall, QRS-Komplex und QT-Intervall einen Anstieg linear mit dem Schwangerschaftsalter, was auch im Zusammenhang mit der Zunahme der fetalen Herzmasse steht. Für das PQ-Strecke und die T-Welle konnten derartige Beziehungen bisher nicht eindeutig dargestellt werden (Kähler et al. 2002, Leeuwen et al. 2004a, Leeuwen et al. 1995, Quinn et al. 1994, Stinstra et al. 2002).

2.5 Herzfrequenzvariabilität

2.5.1 Physiologische Grundlagen und Bedeutung

Die physiologisch vom Sinusknoten ausgehenden Herzaktionen sind in komplexe Regelkreise eingebunden, in die auch das autonome Nervensystem einbezogen ist. Das Gewebe vom Sinusknoten über beide Vorhöfe bis zu den AV-Knoten wird von beiden vegetativen Modalitäten erreicht, während die Ventrikel hauptsächlich sympathisch versorgt werden. Durch diese komplexe Einbindung sind die aus der Sinusaktivität resultierende Herzfrequenz und der Rhythmus keine statischen Größen. Die sympathische Innervation übt einen niederfrequenten, modulierenden Effekt aus. Kurzzeitige Frequenzvariationen sind insbesondere auf die Einflüsse der Vagusefferenzen zurückzuführen. Die gemessene durchschnittliche Herzfrequenz steht ebenso in enger Beziehung zum Grad der parasympathischen Aktivität, welche unter Ruhebedingungen überwiegt. Der Vagus-Einfluss wird durch den Transmitter Acetylcholin an muskarinergen Rezeptoren vermittelt. Die Aktivierung dieser erhöht die Membranpermeabilität für Kaliumionen. Außerdem inhibiert Acetylcholin den durch Hyperpolarisation aktivierten Schrittmacherstrom. Der sympathische Einfluss auf die Herzfrequenz wird verwirklicht über die Freisetzung von Noradrenalin bzw.

Adrenalin und die Aktivierung von β -adrenergen Rezeptoren, welche eine cAMP-vermittelte Phosphorylierung von Membranproteinen bewirken. Dies führt zu einem erhöhten Kalzium- und Natriumeinstrom mit folgender Beschleunigung der langsamen diastolischen Depolarisation und somit zu erhöhter Frequenz der Schrittmacherimpulse (Hart 1985, Malik 1996, Malik und Camm 1993).

Die nervale Modulation der Herzfrequenz hat ihren Ausgangspunkt in zentralen vasomotorischen und respiratorischen Zentren sowie peripheren Oszillatoren, die in Regelkreise von Atembewegungen und des arteriellen Blutdruckes eingebunden sind. Die resultierenden Aktivitätsänderungen efferenter sympathischer und parasympathischer Nervenfasern werden in Form von Lang- und Kurzzeitvariabilität der Herzfrequenz erfasst (Malik 1996).

Neben einem rhythmischen Grundmuster medullärer Neuronenverbände finden sich auch nicht-lineare Aktivitätskomponenten. Sie resultieren aus komplexen Interaktionen von hämodynamischen, elektrophysiologischen und hormonellen Variablen sowie aus Regulationsmechanismen des autonomen zentralen Nervensystems selbst (Zwiener et al. 1997). Merkmal derartiger komplexer Systeme ist eine gewisse zeitliche Korrelation, die jedoch nur begrenzt vorhersagbar ist. Die Herzfrequenzvariabilität ist Ausdruck solcher Komplexität.

Die klinische Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität wurde erstmals durch Hon und Lee 1965 dargestellt. Sie beschrieben eine durch fetalen Distress bewirkte Änderung der Schlag-zu-Schlag-Intervalle noch bevor messbare Auffälligkeiten in der Herzfrequenz selbst auftraten (Malik 1996). Bis heute wurden zahlreiche Untersuchungsansätze entwickelt, mit denen durch die Analyse von Signalmorphologien der Herzfrequenz Hinweise gewonnen werden können, ebenso über den fetalen Entwicklungs- und Gesundheitszustand sowie über Auswirkungen von Medikamenten und Hypoxieepisoden. Durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität ergibt sich weiterhin die Möglichkeit, den fetalen Distress, der als ein Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod gilt, als solchen zu identifizieren und zu quantifizieren (Baffa et al. 1995a, Kariniemi und Hukkinen 1977, Leeuwen et al. 1995, Malik 1996). Neben den von außen einwirkenden Faktoren kann durch die Variabilitätsparameter auch die Entwicklung des autonomen Nervensystems und der Atmungsaktivität als Reifezeichen des Feten erfasst werden (Hartmann et al. 1997, Malik 1996). So konnte eine Zunahme der Herzfrequenzvariabilität und -komplexität in Abhängigkeit zum Gestationsalter gezeigt werden (Leeuwen et al. 1999).

2.5.2 Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HFV)

Die zeitlichen Schwankungen der Herzfrequenz lassen sich einteilen in eine Lang- und eine Kurzzeitvariabilität. Dabei sind Langzeitvarianzen definiert als fortlaufende unidirektionale Veränderungen der Herzfrequenz-Basislinie über eine Periode, die mehr als nur die angrenzenden Schläge umfasst (Parer et al. 1985). Die Schwankungen haben hier eine Amplitude von bis zu 25 Schlägen pro Minute mit einer Frequenz von zwei bis sechs Zyklen pro Minute (Baffa et al. 1995b). Derzeit bestehen noch Schwierigkeiten in einer validen Qualifizierung der Langzeitvariabilität. Die Kurzzeitvariabilität als Interschlagdifferenz der Herzfrequenz ist charakterisiert durch höhere Frequenzen mit geringerer Amplitude. Sie konnte in den meisten veröffentlichten Studien ausreichend quantifiziert werden (Baffa et al. 1995a, Parer et al. 1985).

Zur Erfassung der Herzfrequenzvariabilität werden Parameter der Zeit-, Frequenz- und der komplexen Informationsdomäne ausgewertet. Entsprechende Beispiele sind in Abb. 2-2 zusammengetragen.

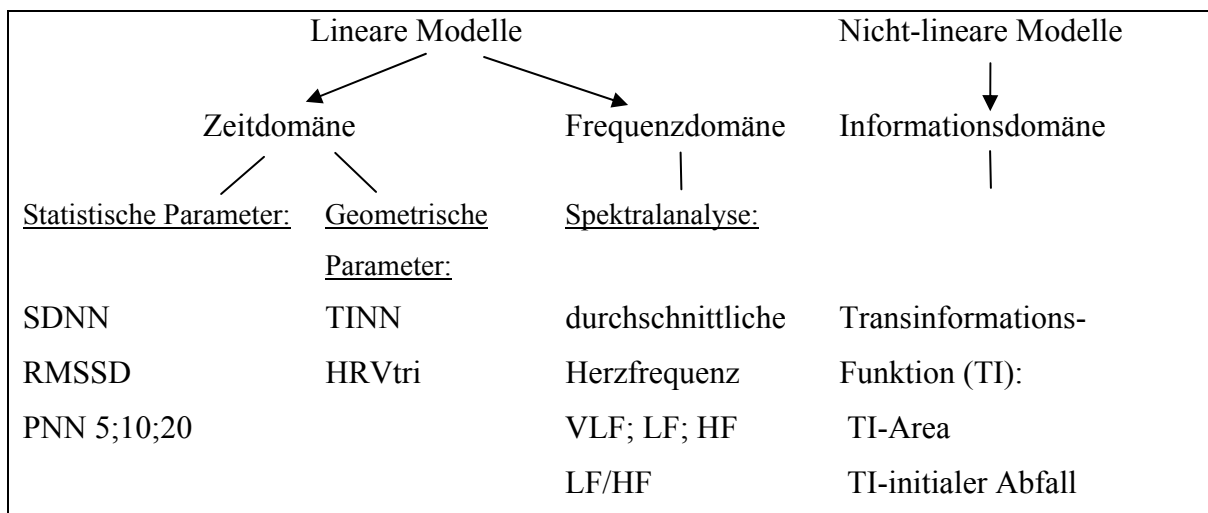


Abbildung 2-2 Einteilung von Parametern der Herzfrequenzvariabilität; für Erklärungen siehe Text

Untersuchungen im Bereich der Zeitdomäne bedienen sich zum einen statistischer Methoden, um so Schwankungen aufeinander folgender Herzintervall-Längen darzustellen und zum anderen werden geometrische Maße zur Beschreibung der graphisch zusammengefassten Schlagintervalle herangezogen. Die Beurteilung statistischer Zusammenhänge wird an NN-Intervallen vorgenommen. Dies ist der Abstand von einem normalen zum darauf folgenden normalen Herzschlag gemäß dem physiologischen Erregungsablauf. Allgemein werden die Intervalle als Abstand zwei aufeinander folgender R-Zacken bestimmt. Die Zeitreihe muss demnach vor der Analyse von etwaigen Artefakten wie Extrasystolen gereinigt werden. Im

Allgemeinen werden die elektronisch aufgezeichneten Daten durch eine Software gefiltert. Aus den gereinigten Daten können dann die statistischen Parameter berechnet werden. Die in Abb. 2-2 aufgeführten Beispiele sind im Folgenden erläutert (Hoyer et al. 2003, Kähler 2003, Malik 1996):

Die SDNN bezeichnet die Standardabweichung der NN-Intervalle als Ausdruck für die allgemeine Variabilität der Herzfrequenz. Sie ist die Quadratwurzel der Varianz, was mathematisch dem Gesamtfrequenzspektrum entspricht. Sie erfasst alle zyklischen Teile der HFV, die ebenso mit eigenen Frequenzen beschrieben werden können (siehe unten). Nachteil der SDNN ist ihre starke Abhängigkeit von der Datenlänge.

Die RMSSD (root mean square of successive differences) ist die Quadratwurzel der gemittelten quadrierten Differenzen aufeinander folgender NN-Intervalle. Sie ist ein Parameter zur Darstellung der Kurzzeitvariabilität und erfasst höher frequente Oszillationen. Da diese besonders durch Vagus-Aktivität verursacht werden, können durch die RMSSD Aussagen über die Entwicklungsreife dieses Schenkels des autonomen Nervensystems gewonnen werden.

Die NN 5; 10; 20 bedeuten die Anzahl von Intervалldifferenzen der Zeitreihe größer 5, 10 bzw. 20 ms.

Die pNN 5; 10; 20 kennzeichnen den prozentualen Anteil dieser Intervalle an der Gesamtzahl der NN-Intervalle. Auch diese Parameter sind ein Maß der Kurzzeitvariabilität, da nur Intervалldifferenzen zwischen benachbarten Intervallen erfasst werden.

Durch Darstellung der Intervalllängen in Histogrammen erlauben die geometrischen Maße wie Triangular-Index und TINN Aussagen über die Häufigkeitsverteilung der NN-Intervalllängen. Beide sind Ausdruck der allgemeinen HFV.

Der Triangular-Index (HRVtri) ist das Integral der Verteilungsfunktion der NN-Intervalllängen geteilt durch das Maximum dieser Verteilungsfunktion. Die Größe wird in technischen Einheiten angegeben. Diese kann über einen Faktor in die Einheit „ms“ umgerechnet werden.

Die TINN (triangular interpolation of NN-interval-histogramm) bezeichnet die Länge (in ms) der Basislinie der Hauptkurve im Histogramm.

Die Fast Fourier Transformation ermöglicht den Zugang zur Analyse des Herzfrequenzspektrums. Nach zahlreichen Studien ist es sinnvoll, dieses in separate Hauptbereiche zu gliedern. Häufig wird dann die spektrale Leistung für diesen Anteil

insgesamt angegeben. Für die fMKG-Diagnostik relevante Frequenzbereiche sind dabei folgende: Very-low-Frequency (VLF, <0.04 Hz), Low-Frequency (LF, $0.04-0.15$ Hz) und High-Frequency (HF, $0.15-0.4$ Hz). Die physiologischen Prozesse, die den Frequenzen des VLF-Bereiches zu Grunde liegen, sind noch ungeklärt. Hauptsächlich soll das VLF-Spektrum aus Rückbewegungen der Herzrate auf eine „Basalfrequenz“ resultieren (Malik 1996). Während die LF-Anteile in der Aktivität beider vegetativer Modalitäten begründet sind, resultieren die HF-Anteile des Frequenzspektrums aus der Wirkung des Parasympathikus. Die LF- und HF-Komponenten sind Indikatoren für das Reaktionsvermögen des autonomen Nervensystems auf einwirkende Reize. Überwiegt die sympathische Aktivität, kommt es neben der Tachykardie zu einer Reduktion der Bandbreite des Leistungsspektrums. Der vagale Einfluss resultiert dagegen - neben einer Bradykardie - in einer Zunahme des Frequenzspektrums. Das vagale Reaktionsvermögen des autonomen Nervensystems zeigt das Bild einer Sättigungskinetik. Beides, abwesender bzw. gesättigter vagaler Tonus, führt somit zu einer Regularisierung der Herzfrequenz ohne HF-Komponenten. Die Berechnung des Verhältnisses aus LF zu HF erlaubt Aussagen über die sympatho-vagale Balance des autonomen Nervensystems und seiner Reife (Malik und Camm 1993).

Mit den bisher beschriebenen Parametern lassen sich Schwankungen der Herzfrequenz als Ganzes darstellen. Es ist jedoch nicht möglich, zwischen linearer und nicht-linearer Ursache zu unterscheiden (Zwiener et al. 1997). Doch gerade Parameter der komplexen Dynamik konnten als sensibler in Bezug auf die Variabilität der Herzrate dargestellt werden als die Größen der Zeit- und Frequenzdomäne (Leeuwen et al. 1995). Es wurden verschiedene mathematische Modelle entwickelt, um derartige Komplexitäten untersuchen und beschreiben zu können. Zum Beispiel können Herzschlagzeitreihen in zwei- bzw. dreidimensionalen Koordinatensystemen als Lorenz-Plot dargestellt werden. Anhand der Morphologie entstandener Punktwolken lässt sich dann das Vorhandensein von chaotischem, wenig vorhersagbarem Verhalten beschreiben (Hoyer et al. 2003). Eine weitere Möglichkeit zur Beschreibung der HFV-Komplexität bietet die Berechnung der Transinformation. Sie gibt an, wie viel Information über eine von zwei Größen erhalten werden kann, wenn die andere bekannt ist. Sind beide Größen unabhängig, hat die Transinformation einen Wert gleich Null, bei Abhängigkeit ist sie positiv. Bei der Auto-Transinformation wird die Vorhersagbarkeit der folgenden Herzschlagintervalle auf der Grundlage der vergangenen Herzschlagintervalle quantifiziert. Je stärker die Transinformation abfällt, desto geringer ist die Vorhersagbarkeit, woraus sich eine höhere Komplexität bzw. Irregularität ableiten lässt (Hoyer 2001, Kähler 2003).

2.6 Fetale Magnetokardiographie

2.6.1 Das biomagnetische Feld und seine Messung

Bereits 1820 beschrieb Hans Oerstedt, dass ein Stromfluss durch einen Leiter ein magnetisches Feld erzeugt, welches durch das Biot-Savart'sche Gesetz beschrieben wird. Wie in Kapitel 2.3. dargestellt, existieren auch am menschlichen Herzen zahlreiche Ionenströme, die magnetische Felder verursachen. Zwar ist der Zellverband dieses Organs ausreichend groß, um über der Körperoberfläche ein Magnetfeld ableiten zu können, dennoch sind diese Felder mit einer Größenordnung von etwa 10×10^{-12} Tesla erheblich kleiner als das Erdmagnetfeld mit annähernd 5×10^{-5} Tesla. Daher sind besondere Bedingungen für die Erfassung des kardialen Magnetfeldes notwendig. So sind für die Detektion empfindliche Messgeräte erforderlich. Das derzeit sensitivste für dieses Vorhaben ist das so genannte SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) - auf dieses wird im Folgenden noch gesondert eingegangen. Zusätzlich müssen die umgebenden Magnetfelder, welche sich aus dem Erdmagnetfeld sowie aus zivilisations- und gerätetechnisch bedingten Quellen ergeben, abgeschirmt bzw. minimiert werden. Schließlich sind bestimmte Gesetzmäßigkeiten, die auf den Eigenheiten des magnetischen Feldes beruhen, zu beachten: Magnetfelder, die aus senkrecht zur Körperoberfläche fließenden Strömen resultieren, können aufgrund ihrer geringen Größe außerhalb des Körpers messtechnisch kaum erfasst werden. Dem gegenüber erzeugen zur Oberfläche tangential verlaufende Ionenströme die am stärksten messbaren Magnetfelder. Diese sind jedoch nicht homogen. Die Feldstärke fällt mit dem Abstandquadrat von ihrer Quelle rapide ab (Kähler 2003, Nowak 1998).

2.6.2 Historische Entwicklung der Messtechniken

Bei der Magnetokardiographie handelt es sich um eine recht junge Technik in der medizinischen Diagnostik. Im Folgenden soll ein kurzer historischer Überblick über die Erfassung des Herzmagnetfeldes gegeben werden (Kähler 2003, Nowak 1998): Erstmals gelang der Arbeitsgruppe um Baule und McFee 1963 die Aufzeichnung eines Magnetokardiogramms. Sie verwendeten damals Kupferspulen. Das Störrauschen, bedingt durch den elektrischen Widerstand der Spulen sowie das Rauschen des mit den Spulen verbundenen Verstärkers, setzte die Hauptgrenzen im Gebrauch von Kupferspulen zur Detektion von schwachen Magnetfeldern. Wenig später veröffentlichte eine russische Gruppe um Safonov ihre Erfolge bei der Darstellung des Herz-Magnetfeldes. Sie verwendeten zusätzlich zur Reduktion des Hintergrundrauschens eine Abschirmkammer aus 1,5 cm dicken

Eisenwänden. In Zukunft sollten dann besser abschirmende Materialien verwendet werden. So bestand 1970 Cohens Kammer aus fünf Lagen: Drei „high- μ -Schichten“ und zwei aus Aluminium. In den folgenden Jahren verbesserten sich nicht nur die Techniken zur Beseitigung der Einflüsse von Umgebungsstörquellen, sondern auch die Detektorsysteme an sich durchliefen einen entscheidenden Fortschritt. Einen großen Durchbruch erlebten die biomagnetischen Messungen mit der Entwicklung und dem Einsatz der SQUID-Systeme, erstmals 1970 durch Cohen, Edelsack und Zimmermann. In den 70er Jahren wurde der Biomagnetismus ein unabhängiges Forschungsfeld. Zahlreiche Einkanal-SQUID-Systeme für die biomagnetische Untersuchung wurden entwickelt, was auch zu der globalen Verbreitung dieser Messtechnik beitrug. In den 80er Jahren mündete die rasante Entwicklung in Multi-Kanal-SQUIDs, welche heutzutage mit über 100 Kanälen ausgestattet sind. Derzeit werden fast alle Messgeräte mittels flüssigen Heliums auf die notwendige Arbeitstemperatur von 4,2 K gekühlt. Seit etwa Mitte der achtziger Jahre forscht man an so genannten high-temperature-SQUIDs, welche nur noch auf 77K gekühlt werden müssen, was mit dem leichter zu handhabenden Stickstoff möglich ist (Nowak 1998).

Einen Meilenstein in der Registrierung fetaler Magnetfelder legte Kariniemi et al. 1974 mit der Detektion des fetalen QRS-Komplexes. Die Darstellung eines gemittelten kompletten PQRST-Komplexes beschrieben dann 1992 Dunajski und Peters (Quinn et al. 1994).

2.6.3 Fetale Magnetokardiographie – Vorteile und Grenzen

Die Darstellbarkeit fetal-kardialer Magnetfelder bedeutet eine Erweiterung der pränatalen diagnostischen Möglichkeiten. Allerdings sind die notwendigen Messgeräte recht kostenintensiv und sehr aufwändig in der technischen Handhabung (Peters et al. 2001), was zur Folge hat, dass sich ihr bisheriges Einsatzgebiet auf die Grundlagenforschung konzentriert. Dennoch bietet das fMKG entscheidende Vorteile: Bisherige Untersuchungsmöglichkeiten des fetalen Herzens mittels EKG-Elektroden, die auf dem maternalen Abdomen angebracht sind, zeichnen sich durch ein weitaus ungünstigeres Signal-Rausch-Verhältnis aus (Leeuwen et al. 1995). Nicht vermeidbare Störungen entstehen hier unter anderem durch elektrische Felder der mütterlichen Bauchwandmuskulatur sowie durch Interferenzen mit dem maternalen EKG, welches bei den Ableitungen über der Bauchwand noch eine große Feldstärke aufweist. Als Folge davon, kann meist nur der QRS-Komplex valide detektiert werden. Selbst durch Herausfiltern maternaler Signale lassen sich kaum bessere Detailgenauigkeiten erzielen (Quinn et al. 1994). Aussagen zur Variabilität der Herzfrequenz beschränken sich so oft auf Parameter der Zeitdomäne (Leeuwen et al. 1995).

Hinzu kommt, dass die Amplituden fetaler EKGs ab etwa der 27. Schwangerschaftswoche schwächer werden und das Signal-Rausch-Verhältnis sich zusätzlich verschlechtert. Grund dafür ist die vernix caseosa, die ab dieser Zeit den Feten in relevanter Form umgibt und elektrisch isolierend wirkt (Quinn et al. 1994). Zur Umgehung dieser störenden Schichten müssten Elektroden direkt am Kind angebracht werden. Diese Option beschränkt sich verständlicherweise im Allgemeinen auf den Zeitraum unter der Geburt. Die Probleme der EKG-Ableitung treten bei Darstellung der Biomagnetfelder nicht auf. Das fMKG kann nichtinvasiv bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche aufgezeichnet werden. Es ist zudem im gesamten Verlauf der weiteren Gravidität sicher darstellbar (Stinstra et al. 2002). Es entsteht keine Beeinträchtigung durch die vernix caseosa. Auf Grund der gleichmäßigen Ausbreitung magnetischen Felder zeichnen sich die aufgenommenen Daten durch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis aus; auch das maternal-kardiale Magnetfeld erweist sich als weniger störend, da es mit zunehmendem Abstand vom Sensor an Intensität verliert und so weniger Interferenzen mit den fetalen Magnetfeldern auftreten (Horigome et al. 2000, Leuthold et al. 1999, Quinn et al. 1994). Die gewonnenen Daten ermöglichen die Mittelung vollständiger kindlicher PQRS-Komplexe. Morphologische Details des Herzschlages sind damit der Diagnostik valide zugänglich. Verschiedene Arrhythmieformen, bestimmte Herzfehler, das Long-QT-Syndrom sowie hypoxische Zustände (mit Änderung der T-Wellenmorphologie) können verifiziert werden (Peters et al. 2001, Quinn et al. 1994). Ein weiterer Vorteil der Magnetokardiographie besteht in der Möglichkeit einer hohen zeitlichen Auflösung von Herzschlagzeitreihen und die besondere Genauigkeit in der RR-Intervallmessung. Ohne diese Voraussetzung wäre eine Bestimmung der HFV-Parameter der Frequenzdomäne und des nicht-linearen Bereiches kaum denkbar (Leeuwen et al. 1995). Allerdings sind der fetalen Magnetokardiographie Grenzen gesetzt. Die Größe des Magnetfeldes ist neben dem Quellen-Detektor-Abstand auch abhängig von der Richtung des zu Grunde liegenden Ionenstroms (siehe Kap. 2.6.1). Somit beeinflussen, ebenso wie bei EKG-Ableitungen, die Lage des Feten und der Abstand seines Herzens zum Messgerät erheblich die Qualität der aufgezeichneten Daten. Zwar geringer als beim EKG, aber dennoch vorhanden, ist der Einfluss durch das umgebende leitende Gewebe (Quinn et al. 1994). Schließlich ist die QRS-Amplitude des Feten von sich aus kleiner als die der Mutter. Auch können Störgeräusche durch die mütterliche Muskulatur oder durch technische Geräte in der Umgebung der Messung nicht vollständig unterdrückt werden (Kariniemi und Hukkinen 1983). Dies unterstreicht noch einmal die besondere Anforderung an die Messverfahren.

2.6.4 Superconducting Quantum Interference Devices (SQUID)

Die Erfassung der biomagnetischen Felder erfuhr erst mit der Entwicklung des SQUID, was derzeit der sensitivste Detektor ist, einen weltweiten Aufschwung. Der Grundbaustein des SQUID ist eine supraleitende Leiterschleife, in welche als isolierende Barriere zwei schwach supraleitende so genannte Josephson-Kontakte eingearbeitet sind. Ein solcher SQUID ist in Abb. 2-3 schematisch dargestellt.

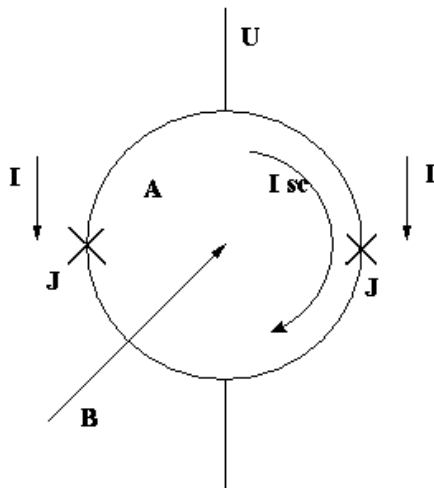


Abbildung 2-3 Schema eines SQUID mit zwei Josephson-Kontakten J, einer angelegten Spannung U, dem Stromfluss I, dem die Fläche A durchsetzenden Magnetfeld B mit dem entstehenden Ausgleichstrom I_{sc} ; nach J. Haueisen (Haueisen 2002)

Charakteristischerweise verlieren Supraleiter unterhalb einer kritischen Temperatur ihren ohmschen Widerstand. In diesem Zustand finden Elektronen gleichen Energiegehaltes zu so genannten Cooper-Paaren zusammen. Diese können makroskopisch durch eine gemeinsame Wellenfunktion beschrieben werden, welche nur ganz bestimmte gequantelte Werte annehmen kann. Elektronen haben das Vermögen, durch sehr dünne Isolierschichten zwischen zwei Supraleitern hindurch zu tunneln. Sind in einer supraleitenden Leiterschleife zwei derartige Barrieren (nach dem Erstbeschreiber Josephson-Kontakte genannt) eingearbeitet, so führen die Wellenfunktionen von tunnelnden Cooper-Paaren zu Interferenzphänomenen. Wirkt nun ein Magnetfeld von außen auf diesen Supraleiter ein, so wird im Inneren des Leiters ein Abschirmstrom generiert, bei dem unter anderem auch Cooper-Paare durch die Josephson-Kontakte hindurchtreten. Dies kann anhand der Interferenzen der Wellenfunktionen quantifiziert werden. Die Größe des Abschirmstromes hängt vom Magnetfeld ab, welches, z.B. vom Herzen kommend, das SQUID durchsetzt (Haueisen 2002, Kose und Melchert 1991, Nowak 1998).

Im Allgemeinen sind die SQUIDs mit Magnetometern gekoppelt. Darunter versteht man eine als Antenne fungierende Leiterschleife, welche über induktiv gekoppelte Spulen das Signal des sie durchsetzenden Magnetfeldes an das SQUID überträgt und somit als eine Art Verstärker zu einer Verbesserung der Detektion von Magnetfeldänderungen im SQUID führt (Haueisen 2002). Ein solches Magnetometer ist in Abb. 2-4 skizziert.

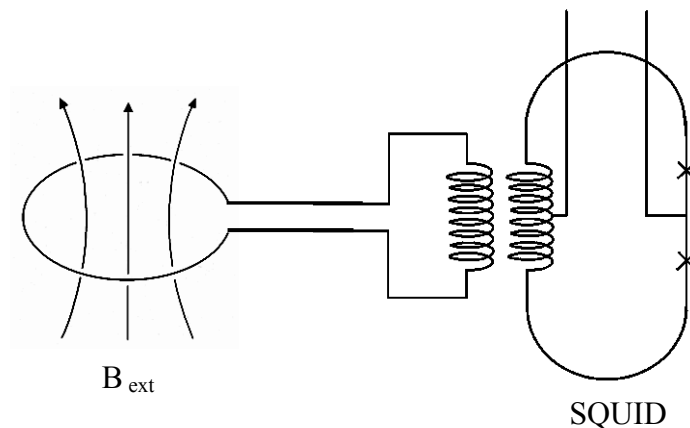


Abbildung 2-4 an SQUID gekoppeltes Magnetometer mit durchsetzendem Magnetfeld B_{ext} ; nach J. Haueisen (Haueisen 2002)

2.6.5 Der Kryostat

Die Messeinheiten sind in einem Kryostat, auch Dewar genannt, installiert. Er wird für die hohe thermische Isolation des Kühlmittels benötigt, welches aktuell zumeist aus flüssigem Helium besteht. Möglichkeiten der Nutzung des leichter zu handhabenden Stickstoffs werden erprobt. An den Kryostat werden hohe Anforderungen gestellt: Wichtig ist das Verhindern eines Austretens von Kühlflüssigkeit. Dennoch soll die Wanddicke zwischen dem inneren Boden mit den Sensoren und dem äußeren Boden, unter dem beispielsweise die Probandin liegt, so gering wie möglich sein, um den Abstand von Magnetfeldquelle und Detektor auf ein Minimum zu reduzieren. Aufgebaut sind die Kryostate aus amagnetischen Materialien, meist Glasfaser verstärkter Kunststoff. Als Isolation dienen aluminiumbedampfte Folien und spezielle Strahlungsschirme in einem Vakuumhohlraum (Haueisen 2002).

2.6.6 Reduktion externer Störfaktoren

Da es sich bei den biomagnetischen Feldern um sehr kleine Messgrößen handelt, ist es unbedingt notwendig, den Einfluss von geologischen und zivilisationsbedingten magnetischen Störfeldern zu minimieren. Dies wird verwirklicht zum einen durch die SQUID-Kopplung mit Gradiometern, des weiteren durch Datenaufnahmen in besonders abgeschirmten Kammern (vergleiche auch Kap. 2.6.1.) und schließlich durch Fernhalten von elektrischen Geräten und ferromagnetischen Stoffen aus dem Messbereich.

In diesem Kapitel soll auf das Gradiometer näher eingegangen werden. Sein prinzipieller Aufbau entspricht dem eines Magnetometers: Es besteht aus einer Leiterschleife als Antenne und leitet die Signale über Induktivitätsspulen an das SQUID weiter. Die Besonderheit des Gradiometers besteht darin, dass hier - im einfachsten Fall - zwei gegensinnig gewickelte Spulen parallel angeordnet sind. Die Spulen weisen die gleichen bautechnischen Maße auf und stehen in einem festen Abstand, der Basislänge, zueinander. Diese Bauweise bezeichnet ein Gradiometer 1.Ordnung (siehe dazu Abb. 2-5).

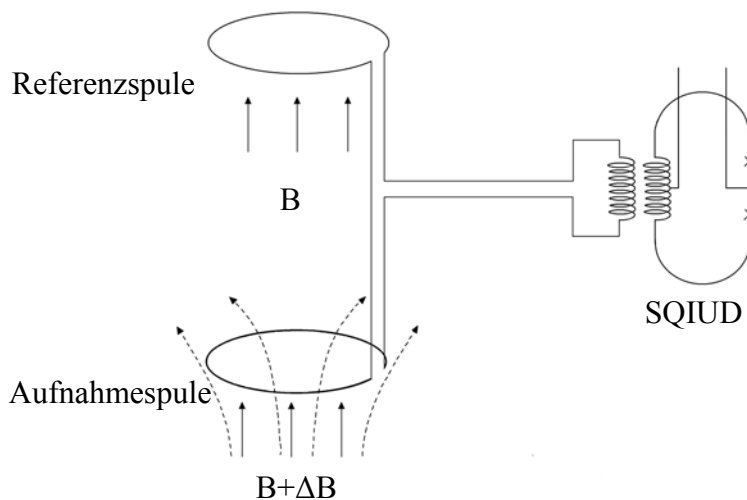


Abbildung 2-5 an SQUID gekoppeltes Gradiometer mit homogenem Umgebungsmagnetfeld B und inhomogenem zu messenden Magnetfeld ΔB ; nach J. Haueisen (Haueisen 2002)

Ein externes, die Messung störendes, Umgebungs-Magnetfeld kann als homogen betrachtet werden, da bei einem großen Abstand von der Ursprungsquelle die Feldlinien nahezu parallel verlaufen. Dieses homogene Magnetfeld durchsetzt damit beide Spulen in gleicher Richtung und induziert in beiden Ströme, die aufgrund der Spulenordnung entgegengerichtet sind. In ihrer Summe sind die Ströme nicht mehr messbar. Das zu messende Magnetfeld ist jedoch

inhomogen. Es wird in der ersten Aufnahmespule, welche sich dicht an der Quelle befindet, ein darstellbarer Stromfluss hervorgerufen. In der zweiten, weiter von der Quelle entfernten Kompensationsspule, ist ein induzierter Strom im Idealfall so gering, dass er von den Messeinheiten nicht wahrgenommen wird. In der Summe kann auf das SQUID ein magnetischer Fluss übertragen werden. Mit einem Gradiometer 1. Ordnung, wie eben beschrieben, erreicht man eine Störfeldunterdrückung um den Faktor 100 bis 1000. Für bessere Rauschreduktionen kommen Gradiometer höherer Ordnung zum Einsatz. Ein Gradiometer 2. Ordnung erhält man z.B. durch die Zusammenschaltung von zweien der 1.Ordnung (Haeuise 2002).

Aus dem Aufbau dieser Gradiometer wird deutlich, dass nur diejenigen Komponenten der vektoriellen Größe „Magnetisches Feld“ eliminiert werden können, die beide Spulen in gleicher Weise durchsetzen. Sie sind also sehr gut geeignet für die Messung einer einzelnen Feldkomponente. Für die neueren Systeme, welche magnetische Felder im Raum darstellen können, würde für jede der drei Richtungsvektoren ein gesonderter Gradiometer benötigt, was technisch sehr aufwendig ist. So verwendet das im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena installierte System ARGOS 200[®] der Firma AtB[®] statt der oben beschriebenen Gradiometer zusätzliche Referenz-SQUIDs, welche in größerem Abstand zur Magnetfeldquelle liegen als die eigentlichen Mess-SQUIDs. Die Referenzdaten werden dann elektronisch von den Messdaten subtrahiert (Haeuise et al. Abstract). Diese Funktionsweise kann als eine Art elektronisches Gradiometer verstanden werden, mit dem alle drei Raumvektoren des magnetischen Feldes erfasst werden können.

3 Bedeutung dieser Arbeit - Zielformulierung

Untersuchungstechniken im Bereich der Magnetokardiographie stellen eine enorme Erweiterung der Möglichkeiten pränataler Diagnostik dar. Wie bereits aufgeführt, ist es erst mit der Einführung des MKGs möglich geworden, Herzschlagintervalle in dieser Präzision zu bestimmen, was den Zugang zur Spektralanalyse und den Bereich der nicht-linearen Komponenten der Herzfrequenzvariabilität bedeutet. Ich weise an dieser Stelle noch einmal auf die Aussagekraft der entsprechenden Parameter über das kindliche Wohlbefinden sowie die fetale Reife hin. Erst mit der Nutzung der Magnetfelddarstellung können vollständige PQRST-Komplexe in ihrer Morphologie zuverlässig dargestellt werden. Dies ermöglicht ähnlich der EKG-Auswertung bei Erwachsenen eine detaillierte Untersuchung der kardialen Erregungsausbreitung sowie von Arrhythmiesyndromen.

Auch an der Friedrich-Schiller-Universität Jena liegen die Bestrebungen darin, frühzeitig und zuverlässig die Entwicklung der fetalen Reife beurteilen und Komplikationen erkennen zu können. Für diesen Zweck konnte bereits ein Datenfundus angelegt werden (Kähler 2003). Zur Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und Aussagekraft wird das bisher genutzte 31-Kanal-Gradiometer der Firma Philips® durch das neu im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena installierte 195-SQUID-System ARGOS 200® von AtB® ergänzt werden. Nach Burghoff et al., welcher Untersuchungen mit verschiedenen Magnetometersystemen an erwachsenen Probanden durchführte, zeigen sich durch die Messgeräte bedingte Morphologieunterschiede des PQRST-Komplexes (Burghoff et al. 2000). Auch van Leeuwen et al. stellten Unterschiede fetaler Herzzeitintervalle fest, wenn diese aus Systemen mit verschiedener SQUID-Anzahl ermittelt wurden. Dabei werden insbesondere P-Welle und QRS-Komplex als zu kurz, die PQ-Strecke als zu lang von Geräten mit niedriger Kanalzahl dargestellt. Nach van Leeuwen lässt sich durch die Datenaufnahme mit höherer Anzahl von SQUID-Sensoren die Präzision der Streckenbestimmung erhöhen (Leeuwen et al. 2002, Leeuwen et al. 2004b). Schließlich zeigen auch die Ergebnisse einer Multicentre-Studie um Stinstra et al., in der Daten mit verschiedenen Systemen mehrerer Messzentren erhoben wurden, Unterschiede sowohl in der Dauer der Herzzeitintervalle als auch darin, dass insbesondere die T-, aber auch die P-Welle von einigen Systemen nicht in ausreichender Weise für die Datenerhebung erfasst werden konnten (Stinstra et al. 2002). Nun stellt sich die Frage, ob die von der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena bisher gewonnen Daten weiter als Referenzwerte für diagnostische Fragen und als Vergleichsmaterial für zukünftige Studien verwendet werden dürfen.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob sich relevante Unterschiede in den Herzzeitintervallen durch die Einführung des neuen Biomagnetometers ARGOS 200[®] von AtB[®] im Biomagnetischen Zentrum Jena feststellen lassen. Auch existieren bisher keine Studien über intraindividuelle Vergleiche differenter Mess-Systeme. In der vorliegenden Arbeit ist es möglich, entsprechende Aussagen zu treffen.

Des Weiteren soll geprüft werden, ob die zusammen mit dem ARGOS 200[®] neu eingeführte Software Omega[®], welche für die Auswertung von Erwachsenen-MKGs konzipiert wurde, auch Vorteile für die Beurteilung des fetalen MKG zeigt.

Schließlich werden die Parameter der Herzfrequenzvariabilität auf systemabhängige Abweichungen zu Daten, wie sie bisher mit dem Philips[®]-System gewonnen wurden, geprüft.

4 Methodik der Datenauswertung

4.1 Studiengruppe

Für die vorliegende experimentelle Studie willigten 25 gesunde Probandinnen ein. Die Frauen stammten zumeist von den Stationen der Frauenklinik Jena, wo sie wegen vorzeitiger Wehentätigkeit aufgenommen worden waren. Die übrigen Probandinnen wurden ambulant rekrutiert. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Frauen zwischen der 22. und 35. SSW (Median: 28. SSW). Es bestanden Einlingsschwangerschaften. Zwei Probandinnen hatten eine positive Raucheranamnese. Sonst waren keine weiteren maternalen Risikofaktoren eruiert worden.

Es wurden von 25 Probandinnen Daten aufgezeichnet: von 21 einfach, von drei zwei- und einer dreifach. Bei den Mehrfachmessungen lag zwischen den einzelnen Sitzungen ein Abstand von mindestens zwei Wochen. Von den insgesamt 30 Messungen konnten 15 für den Intersystemvergleich herangezogen werden. Die Ausfälle kamen wie folgt zustande: Bei fünf Messungen erlaubte die Signalstärke in beiden Systemen keine exakte Auswertung der Herzzeitparameter; bei neun weiteren Messungen entfiel der zum ARGOS 200[®] gehörige Datensatz. Eine Bewertung im Philips[®]-System wäre möglich gewesen, jedoch gelang auf Seiten des ARGOS 200[®] im Programm Omega[®] keine verwertbaren Abbildung des Signals gegenüber dem Hintergrundrauschen. Zusätzlich verwehrten Softwareprobleme den Zugang zu einigen Datensätzen. Schließlich wurde ein Datensatz nachträglich aus der Wertung genommen, da hier bei allen untersuchten Parametern die Werte aus der Messung mit dem ARGOS 200[®] außerhalb der Referenzbereiche, wie sie van Leeuwen (Leeuwen et al. 2004a) aufstellte, lagen, was im Philips[®]-System nicht der Fall war.

Bei zwei Feten wurden Arrhythmien festgestellt, bei denen keine Auswirkungen auf die PQRST-Morphologie auffielen. Von der Analyse der Herzfrequenzvariabilität wurden diese ausgeschlossen. Gesundheitliche Bedenken waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht gegeben.

4.2 Messtechnik

4.2.1 Philips® -Gradiometer

In der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena wurde bisher für Messungen von fetalen kardialen und encephalen Magnetfeldern ein mit Helium gekühltes Doppeldewarsystem der Firma Philips® genutzt. Es besteht aus zwei 31-Kanal-SQUID-Gradiometern erster Ordnung. Wahlweise kann mit einem oder auch mit beiden Dewar-Systemen gearbeitet werden. Analog den bisherigen Messungen wurde zur Datenaufnahme für diese Arbeit nur eines verwendet. Das Messgerät setzt sich aus 31 symmetrisch angeordneten SQUIDs zusammen, welche jeweils mit einem Gradiometer erster Ordnung gekoppelt sind. Die verwendeten Spulen haben einen Durchmesser von 20 mm. Der Abstand zwischen Mess- und Referenzspule beträgt 70 mm Basislänge. Die Sensoren bedecken insgesamt eine Kreisfläche mit einem Durchmesser von 145 mm. Parallel können bis zu 64 elektrische Kanäle angeschlossen werden für EKG- oder EEG-Aufzeichnungen. Das Systemrauschen liegt unter $1 \text{ fT Hz}^{-1/2}$ bei 1 Hz. Der Dewar ist verstellbar aufgehängt. Dies erlaubt eine stufenlose manuelle Feinabstimmung in der Höhe. Ebenso ist eine in Bezug auf die Längsachse der Probandin gerichtete seitliche Verschiebung möglich. Weiterhin kann das System längs und quer geschwenkt werden. Eine Rotation des Gerätes um die eigene Längsachse ist nicht möglich. Die Probandin liegt während der Messung auf einer amagnetischen gepolsterten Liege, welche auf Rollen gelagert und so manuell verschiebbar ist. Sie kann zusammen mit der liegenden Probandin unter den Dewar geführt werden kann. Der Messplatz befindet sich in einer magnetisch abgeschirmten Kammer (Ak3b, Vakuumschmelze Hanau) mit einem Abschirmfaktor von 10^3 bis 10^5 in einem Frequenzbereich von 1 bis 100 Hz (Kähler 2003, Nowak 1998).

4.2.2 ARGOS 200® der Firma AtB®

Das im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich Schiller Universität Jena neu installierte Biomagnetometer ist ein 195-Kanal-SQUID-System. Ein einzelner mit Helium gekühlter Dewar ermöglicht die Arbeitstemperatur der Sensoren. Das Systemrauschen liegt beim ARGOS 200® unter $5 \text{ fT Hz}^{-1/2}$ bei 10 Hz. Je drei SQUIDs sind so zu einem Triplet angeordnet, dass die gleichzeitige Erfassung aller drei Raumkomponenten des biomagnetischen Feldes möglich ist. Die Sensoren sind auf insgesamt vier Ebenen verteilt. In der eigentlichen Messebene sind 56 SQUID-Triplets auf einer Kreisfläche von 230 mm Durchmesser angeordnet. In einer zweiten Ebene, welche sich parallel in einem Abstand von

98 mm zur Messebene befindet, sind sieben SQUID-Triplets kreisförmig angeordnet. In der dritten Ebene (196 mm über der ersten) und in der vierten (254 mm über der ersten) befinden sich je ein SQUID-Triplet im Mittelpunkt der Kreisfläche. Die Triplets der zweiten, dritten und vierten Ebene bilden die Referenzen zur Rauschlevelreduktion, indem deren Daten Software gestützt mit den Messdaten verrechnet werden. Sie können in ihrer Gesamtheit als eine Art elektronischer Gradiometer verstanden werden (Hauelsen et al. Abstract). Parallel zur Messung können über insgesamt 64 elektrische Kanäle Daten über z.B. das maternale EKG aufgezeichnet werden.

Während der Messung liegt die Probandin auf einer amagnetischen gepolsterten Liege. Diese ist auf einem räumlich fixierten Fuß installiert und kann dort hydraulisch in der Höhe und in der Längsachse verstellt werden. In dieser „Liegenebene“ kann der den Dewar tragende Arm in einer Winkelspanne von 180° rotiert werden. Der Dewar selbst ist in Bezug auf den Arm höhenverstellbar und kann quer geschwenkt werden. Ebenso wie Messgerät und Liege stammt auch die abschirmende Kammer von der Firma AtB®.

4.3 Datengewinnung

4.3.1 Vorbereitung

Gemäß den Bemühungen nach internationaler Vergleichbarkeit und Qualitätssicherung der mittels Magnetokardiographie gewonnen Daten, richten sich die Untersuchungen am Biomagnetischen Zentrum Jena nach dem von Grimm et al. entworfenem Protokoll (Grimm et al. 2003).

So wurden von jeder Probandin neben den Basisdaten und der Einverständniserklärung auch Angaben über maternale Erkrankungen und Risikofaktoren, z.B. in Form von Nikotin- und Alkoholkonsum, protokolliert. In zeitlich engem Rahmen zum Messzeitpunkt wurde bei jeder Probandin eine detaillierte fetale Herzbiometrie mittels Ultraschall durchgeführt. Ebenso wurde durch Doppler-Sonographie die plazentare Perfussion beurteilt. Auch diese Daten sind Bestandteil des Protokolls.

4.3.2 Aufzeichnung der Daten

4.3.2.1 Allgemeiner Ablauf

Zur Vermeidung unnötiger Störungen während der Messung, legten die Probandinnen vor Betreten der Kammer jegliche metallischen Gegenstände wie Uhr und Schmuck ab. Die Schwangere nahm eine subjektiv bequeme Lage auf der amagnetischen Liege ein. Dann wurden sonographisch die Plazentaposition, das Lageverhältnis des Kindes, die Position seines Herzens sowie dessen Abstand von der mütterlichen Bauchdecke ermittelt und dokumentiert. Um später den fetalen Herzschlag exakt von maternalen Signalen abgrenzen zu können, wurde parallel zur Messung das mütterliche EKG abgeleitet. Entsprechend wurden dafür Klebe-Elektroden an der Probandin angebracht. Der Dewar wurde mit dem kleinstmöglichen Abstand zu der mütterlichen Bauchdecke über dem fetalen Herzen positioniert, so dass die Schwangere auch bei normalen Atembewegungen nicht mit diesem in Kontakt geriet.

Für eine qualitativ hochwertige Mittelung des QRS-Komplexes ist eine Datenlänge von mindestens zwei Minuten nötig. Da für die Berechnungen der Parameter der Herzfrequenzvariabilität Messreihen von fünf Minuten Länge erforderlich sind, wurden Daten über mindestens diese Dauer aufgezeichnet (Grimm et al. 2003). Während der Messdauer konnte die Probandin via Video beobachtet werden. Dies ermöglichte eine Kontrolle des Wohlbefindens der Mutter vom Aufnahmerraum außerhalb der Kammer aus. Die Messungen konnten jederzeit abgebrochen werden.

Nach Abschluss der Untersuchung wurde erneut die Position von Kind und Herz ermittelt. Dies sowie die maternalen Angabe über empfundene Kindsbewegungen können als Hinweise zur Erklärung von Änderungen der Signalstärke durch fetale Bewegungen dienen.

4.3.2.2 Besonderheiten des Gerätes der Firma Philips®

Für die Messung mit dem Gerät der Firma Philips® wurde ein Einkanal-EKG in der Linie der Herzachse vom rechten Arm zum linken Bein mit dem linken Arm als Referenz aufgezeichnet.

Speicherung und Verwaltung der Patientendaten sowie die Aufzeichnung der Messreihen erfolgte im Institutsnetzwerk auf „Sun-Workstations“ unter Verwendung der Software Curry3® [Neuroscan, Neurosoft Inc., Sterling, VG, U.S.A.].

Die Abtastrate der Signale betrug 1000 Hz. Die Daten wurden während der Messung mit einem Bandpass der Grenzfrequenzen 0,3 Hz und 500 Hz gefiltert.

4.3.2.3 Besonderheiten des Gerätes der Firma AtB®

Analog zum Philips®-System wurde ein maternales EKG aufgezeichnet. Dieses wurde in drei Ebenen abgeleitet: Für die transversale x-Achse lagen die Elektroden in der linken und rechten vorderen Axillarlinie in Höhe des 4. Interkostalraumes. Zur Erfassung der y-Achse waren sie in der Longitudinallinie links parasternal angebracht. Die z-Achse konnte über Elektroden in der Sagitalebene links parasternal erfasst werden: in der V2-Position bei Brustwandableitungen bzw. in gleicher Höhe auf dem Rücken.

Die Daten wurden unter Verwendung der Software NC der Firma AtB® als dc-Messung aufgezeichnet – mit einer Abtastrate von 1025 Hz. Die Grenzfrequenz des Tiefpasses betrug 250 Hz. Die Patientenverwaltung erfolgte mittels einer im Biomagnetischen Zentrum entwickelten Software.

4.4 Signalaufbereitung und Auswertung der Daten

4.4.1 Auswertung der im Philips®-System gewonnenen Daten

4.4.1.1 Bestimmung der Herzzeitparameter

Die Aufbereitung der Signale erfolgte mittels des Programms Tachy3®, welches auf der Basis von PVWAVE® [Visual Numerics Inc., Boulder, CO, U.S.A.] in Zusammenarbeit mit dem Labor für Kardiomagnetismus, Klinik für Innere Medizin I, der Friedrich Schiller Universität Jena entwickelt wurde (Kähler 2003).

Die Eliminierung der maternalen und die Detektion der fetalen Signale erfolgten anhand einer Triggerliste, die auf der Basis eines visuell definierten Templates erstellt wurde. Zur optimierten Darstellung wurden die Rohdaten zweimal gefiltert. Der erste Filter, ein SGS- (Savitzky-Golay-Smoothing) Filter mit einem Polynom achter Ordnung, diente zur Verbesserung des Signal-Rauschverhältnisses. Mit einem zweiten SGS-Filter in der ersten Ableitung des ersten wurde ein Ausgleich des Basisliniendrifts der Daten erreicht (vergleiche Abb.4-1 bis 4).

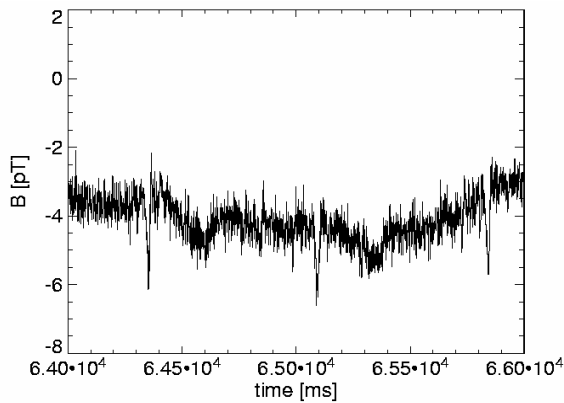


Abbildung 4-1 Rohdaten mit maternalen und fetalen Signalen

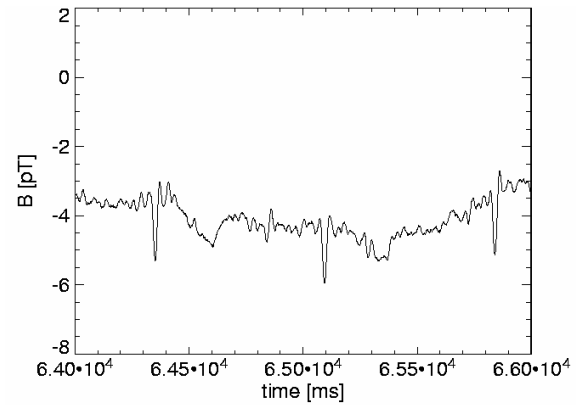


Abbildung 4-2 Besserung des Signal-Rausch-Verhältnisses mit 1. SGS-Filter (maternale und fetale Signale)

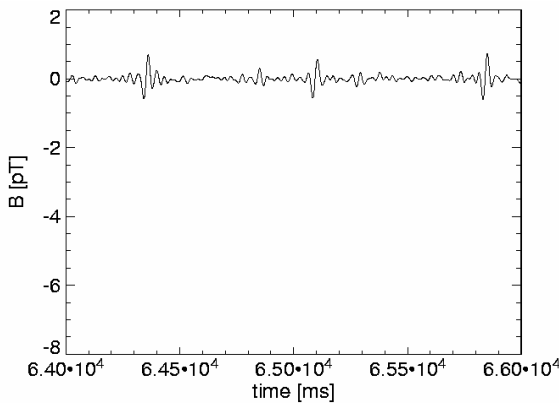


Abbildung 4-3 Korrektur des Basisliniendriftes mit 2. SGS-Filter (maternale und fetale Signale)

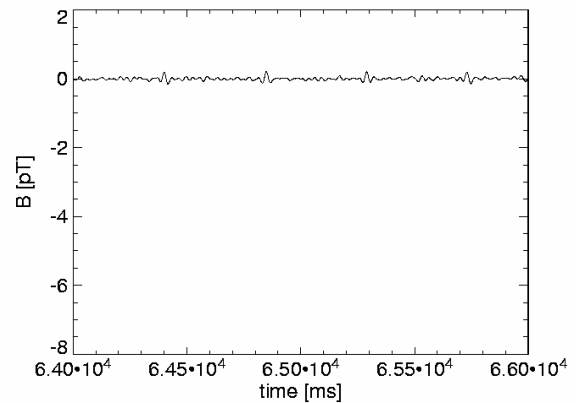


Abbildung 4-4 fetale Signale nach Abzug der maternalen Signale

Zur Definition des Templates wurde ein Kanal mit deutlichem maternalen Signal ausgewählt. Im Allgemeinen war der simultan aufgezeichnete EKG-Kanal dazu gut geeignet. Auf Basis der visuell markierten Vorlage wurde durch die Software über einen Vergleich der Daten mit dieser Vorlage eine Triggerliste der maternalen Herzaktionen erstellt. In diese aufgenommen wurden Signale dann, wenn 1. die Korrelation der QRS-Komplex-Morphologie von Template und Datensignal oberhalb eines festgesetzten Schwellenwertes lag und 2. die Amplituden beider Muster in einem bestimmten Maß übereinstimmten. Um diese zu quantifizieren, wurde das Verhältnis der root-mean-square-(RMS)-Funktion beider Signale geprüft. Bewegte sich die RMS-Ratio zwischen einer maximalen Bandbreite von 0,8 - 1,2 und einer minimalen Bandbreite von 0,6 - 1,4, war kein Abzugsfehler zu erwarten. Der Korrelationskoeffizient durfte dabei im Bereich von 0,96 - 0,55 variieren, ohne dass dadurch ein größerer Subtraktionsfehler entstand (Schneider et al. 2001). Lag das Signal außerhalb dieser

gewählten Bereiche, wurde es verworfen. Die optimale Erfassung der maternalen Herzaktionen wurde durch die Variation der RMS-Ratio und der Korrelation innerhalb der oben genannten Bereiche erreicht. Eine optische Qualitätskontrolle der Triggerliste erfolgte mittels Beat-to-Beat-Plot, welcher die detektierten Signale in einem graphischen Zusammenhang darstellt. Wurden alle Herzaktionen gefunden, so fielen die Signale durch die annähernd gleichen R-R-Intervalle in einer Punktwolke zusammen. Artefakte oder nicht erkannte Signale resultierten in einer Streuung der graphischen Darstellung (siehe Abb. 4-5 und 6).

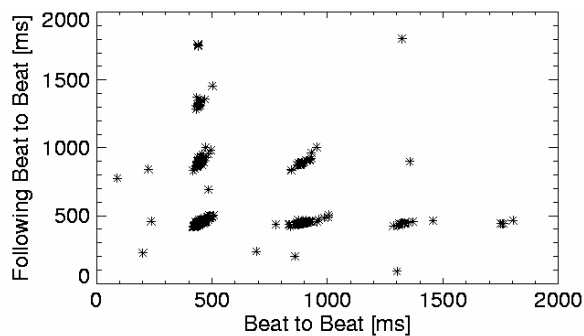


Abbildung 4-5 Beat-to-Beat-Plot: suboptimale Einstellung für Korrelation und RMS-Ratio

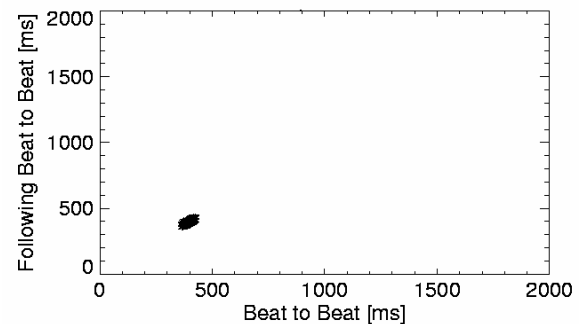


Abbildung 4-6 Beat-to-Beat-Plot: optimale Wahl für Korrelation und RMS-Ratio

Die Signale der vollständigen Triggerliste wurden gemittelt und als ungefilterter Multichannelplot dargestellt. Nach einer Basislinienkorrektur auf Grundlage der isoelektrischen Linie der PQ-Strecke erfolgte die visuelle Bestimmung die Signallänge von Beginn der P-Welle bis zum Ende der T-Welle (siehe Abb. 4-7). Das so definierte mütterliche Signal wurde von den Roh-MKG-Daten abgezogen (siehe auch Abb. 4-4).

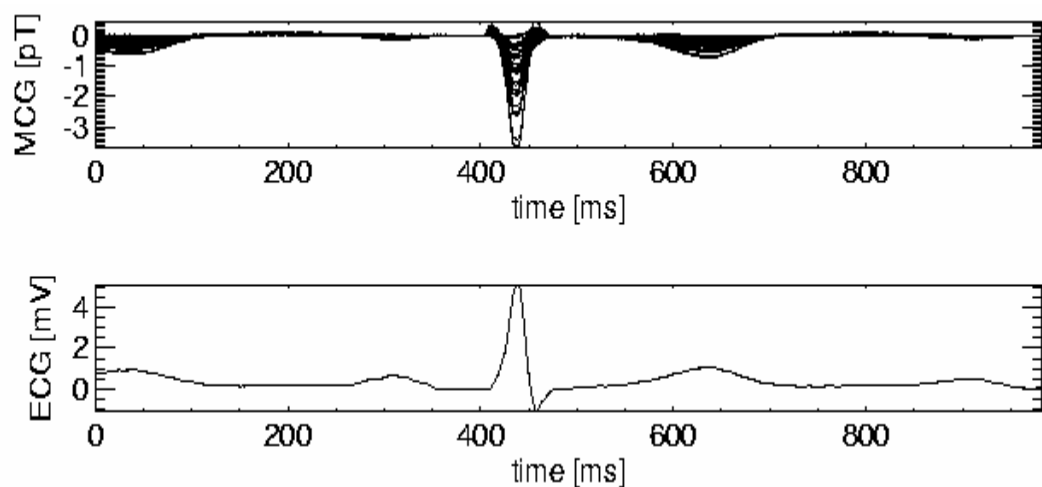


Abbildung 4-7 maternales MKG im Multichannel-Plot nach Basislinienkorrektur mit zugehörigem maternalen EKG-Signal

Analog der Erfassung der mütterlichen Signale wurde aus einem magnetischen Kanal mit günstigem Signal-Rausch-Verhältnis ein fetales Signal als Template ausgewählt und anhand dessen eine Triggerliste erstellt. Diese wurde mittels Beat-to-Beat-Plot auf Reinheit kontrolliert. Für die Bestimmung der Herzzeitintervalle sollte eine qualitativ hochwertige Mittelung der PQRS-T-Komplexe erfolgen, so dass gemäß dem Auswertprotokoll der Jenaer Arbeitsgruppe Biomagnetismus ein Korrelationskoeffizient von mindestens 0,9 gewählt wurde.

Über die auf diese Weise erstellte Triggerliste konnten die fetalen Signale gemittelt und ungefiltert in einem Multichannel-Plot dargestellt werden. Es erfolgte eine visuelle Basislinienkorrektur auf der Grundlage eines isoelektrischen 19 ms-Intervalls innerhalb der PQ-Strecke.

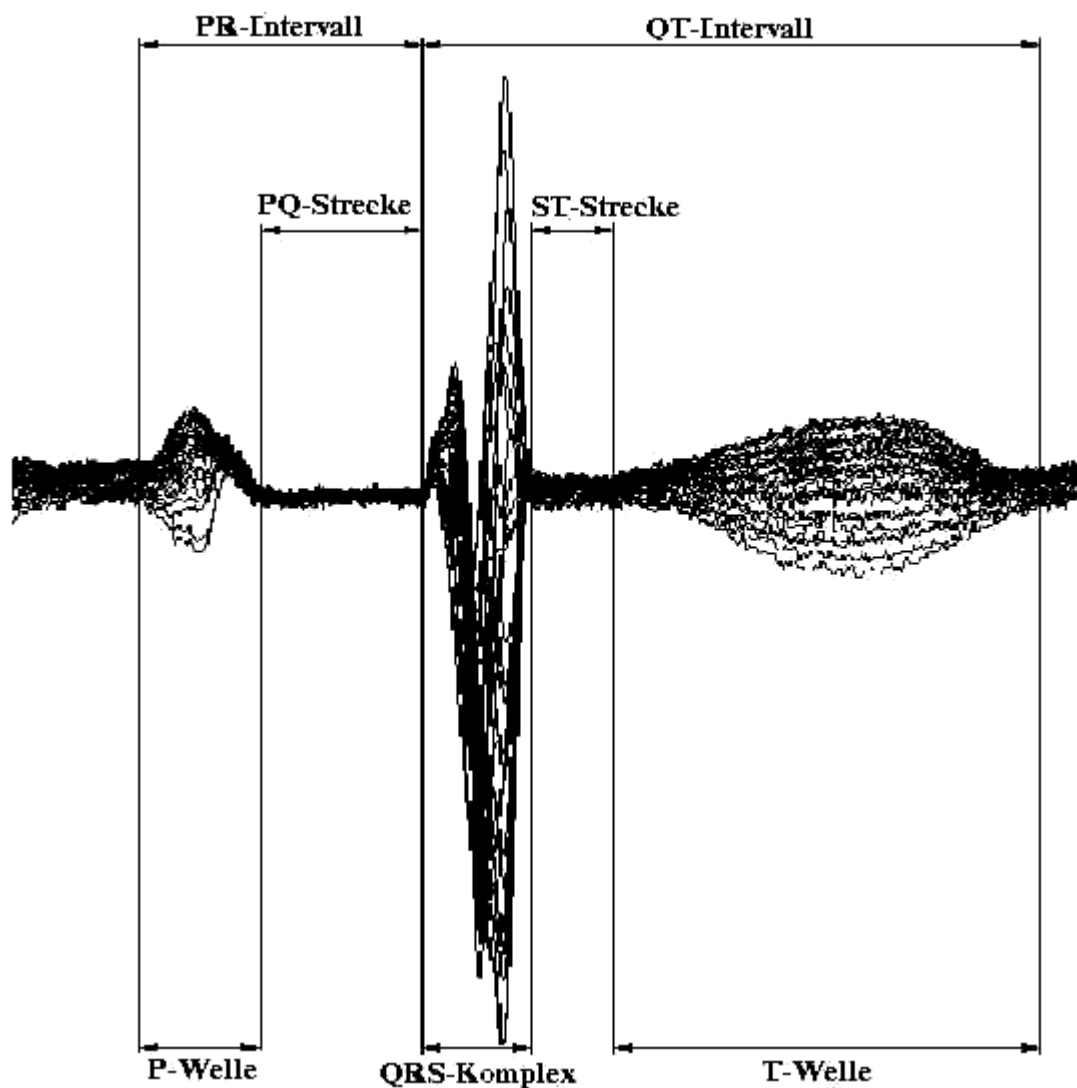


Abbildung 4-8 fetales MKG im Multichannel-Plot mit Definition der Herzzeitparameter

Durch das Setzen von Cursors erfolgte eine visuelle Bestimmung der Herzzeitparameter. Beginn und Ende eines Intervalls sind dabei als die erste bzw. letzte Abweichung von der isoelektrischen „Null-Linie“ definiert. Die Bestimmung der einzelnen Herzzeitparameter, dargestellt in Abb. 4-8, erfolgte nach der Definition, wie sie in der EKG-Auswertung verwendet wird (Grimm et al. 2003).

4.4.1.2 Bestimmung der Variabilitätsparameter

Für die Berechnung der Parameter der Herzfrequenzvariabilität ist es notwendig, eine Zeitreihe mit kontinuierlich erfassten fetalen Herzschlägen zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde mitunter eine Korrelation zwischen Template und Rohdatensatz kleiner 0,55 gewählt, wenn Artefakte in der Triggerliste ausgeschlossen werden konnten. Die Kontrolle erfolgte durch die Darstellung des Beat-to-Beat-Plots. Aus der erhaltenen Triggerliste wurde eine Datei erzeugt, in der die RR-Intervall-Längen in kontinuierlicher Reihenfolge enthalten waren. Anhand dieser Datei wurden die Herzfrequenzparameter berechnet.

Dies erfolgte mit einer vom Institut für Pathophysiologie Jena erstellten MATLAB[®]-Software. Zunächst wurde in einem Vorauswahl-Modul das Kardiogramm der erfassten fetalen Herzschläge dargestellt und das Intervall festgelegt, an welchem die Variabilitäts-Parameter errechnet werden sollten. Als standardmäßige Auswahlkriterien der Arbeitsgruppe Biomagnetismus galten eine Mindestintervall-Länge von 256 Herzschlägen, in welcher die Oszillationsbreite der RR-Abstände maximal ± 40 ms betrug. Mit der Einschränkung dieser Oszillationsbreite sollten nur Feten in die Auswertung aufgenommen werden, die sich in einer 1F-Phase nach Nijhuis befanden (Nijhuis et al. 1982). Das Ziel war die Vergleichbarkeit der Daten verschiedener Feten. Denn es ist ein erheblicher Einfluss des kindlichen Aktivitätszustandes auf die HFV-Parameter bekannt (Davidson et al. 1992). Da die Datenaufnahme in den beiden Messkammern nur aufeinander folgend möglich war, ließen sich differente Aktivitätszustände der Feten nicht vermeiden. Um einen darauf basierenden Fehler im Datenvergleich möglichst gering zu halten, wurden solche Intervalle zusammengehöriger Datensätze ausgewählt, die neben einem ähnlichen Frequenzmuster eine nahezu identische Oszillationsbreite aufwiesen. Bei nahezu allen Datensätzen wurden Zeitreihen bestehend aus 300 Schlägen gegenüber gestellt. Um die oben genannten Kriterien zu erfüllen, war es bei einigen Datensätzen notwendig, die Zeitreihen etwas kleiner als 256 Schläge zu wählen. Diese Datensätze wurden aus dem Vergleich der Parameter von Spektralanalyse und Komplexität ausgeschlossen. Es bestand die Möglichkeit der

MATLAB[®]-Software gestützten sowie der manuellen Interpolation nicht detektierter Signale zur Vervollständigung der Zeitreihen.

Da Zeitreihen unterschiedlicher Länge einen signifikanten Einfluss auf mindestens SDNN, HFVtri, Total Power, LF und Transinformation gezeigt haben (Kähler 2003), wurden nur Zeitreihen gleicher Schlagzahl gegenüber gestellt.

Die mit der MATLAB[®]-Software ermittelten Parameter sind in einer Datei zusammengefasst, welche im Statistik-Programm SPSS 12.0.1 für Windows[®] für die weitere Auswertung verwendet werden können. In dieser Arbeit exemplarisch untersuchte Parameter aus der Zeit-, der Frequenz- und Informationsdomäne fasst die Tabelle 4-1 zusammen.

Tabelle 4-1 Übersicht der in dieser Arbeit untersuchten Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter

Parameter	Bedeutung
HFV – Zeitdomäne	
SDNN in ms	- Standardabweichung der NN-Intervalle - globale Variabilität
RMSSD in ms	- Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten NN-Intervall-Differenzen - Kurzzeitvariabilität
pNN5	- prozentualer Anteil von NN-Intervall-Differenzen > 5ms an der Gesamtzahl der NN-Intervalle, Angabe als Dezimale - Kurzzeitvariabilität
HFV – Frequenzdomäne	
LF in ms ²	Spektrale Leistung im Bereich von 0,04-0,15 Hz
HF in ms ²	Spektrale Leistung im Bereich von 0,15-0,4 Hz
HFV – Informationsdomäne	
TI-Area	- Integral der Transinformationsfunktion, normiert auf tau=0 - globale Variabilität
TI-init. Abfall	- Kurvenabfall der Transinformationsfunktion innerhalb eines Herzschlagintervalls, normiert auf tau=0 - Kurzzeitvariabilität

4.4.2 Auswertung der im ARGOS 200[®]-System gewonnenen Daten

4.4.2.1 Prinzipielle Vorgehensweise

Für die manuelle Ausmessung der Herzzeitparameter wurden die PQRST-Komplexe zum einen mit der für das ARGOS 200[®] erworbenen kommerziellen Software Omega[®] gemittelt. Parallel dazu erfolgte die ebenfalls visuelle Bestimmung unter der Verwendung eines MATLAB[®]-Programms, erstellt im Biomagnetischen Zentrum der Universität Jena. Die NN-Intervallanalyse basierte auf den durch das Programm Omega[®] erstellten Triggerlisten. Anhand dieser wurden Schlagintervall-Zeitreihen erzeugt und dann analog der für das Philips[®]-System verwendeten MATLAB[®]-Software (siehe Kap. 4.3.1.2) ausgewertet.

4.4.2.2 Bestimmung der Herzzeitparameter unter Verwendung der Auswertungssoftware Omega 3.3[®]

Es erfolgte eine automatisierte Datenaufbereitung durch die Software Omega 3.3[®]: Zunächst war die Detektion der maternalen Herzaktionen notwendig. Dafür wurde ein Template aus den mitgeführten drei EKG-Kanälen bestimmt. Unter der Annahme, dass die maximale Amplitude des elektrischen Signals der R-Zacke des Kammerkomplexes entspricht, wurden auf dieser Basis Intervalle $t \pm 150$ ms (t als Zeitpunkt der maximalen Amplitude) bestimmt und gemittelt. Zur Erhöhung der Präzision reiner Triggerlisten erfolgte eine Verschiebung der Rohintervalle in zufällig bestimmten Zeitfenstern von bis zu ± 30 ms gegeneinander. Dadurch erhöhte sich der Streuungsfehler gegenüber dem ursprünglichen optimalen Rohintervall. Lagen die verschobenen Intervalle unterhalb der Übereinstimmungsschwelle – bestehend aus Mittel des Rohintervalls plus die 3fache Standardabweichung des Intervalls – wurden diese Signale aus der Triggerliste verworfen. Die Signale der so entstandenen gereinigten Liste wurden ein zweites Mal gegeneinander verschoben und auf Übereinstimmung geprüft. Auch hier wurden Signale unterhalb der Schwelle verworfen. Über die Maxima und Minima der QRS-Amplitude konnte das vorläufige Intervall des QRS-Komplexes bestimmt werden. Es erfolgte in jedem der drei EKG-Kanäle eine Basislinienkorrektur zwischen den Abszissenpunkten QRS-Anfang und -Ende sowie den mittleren Ordinatenwerten des Intervalls QRS-Anfang minus 40 ms bzw. QRS-Ende plus 40 ms. Schließlich mussten die Triggerlisten der drei EKG-Kanäle gegeneinander abgeglichen werden. Dazu wurden die endgültigen QRS-Komplex-Grenzen bestimmt: zwei Punkte der Signalkurve zu den Zeitpunkten QRS-Anfang -20 ms und +20 ms definierten eine Hilfslinie. Der Punkt der Signalkurve mit dem größten Abstand von dieser Hilfsgeraden bestimmte den Zeitpunkt des QRS-Beginns. Die Festlegung des QRS-Endes erfolgte in gleicher Weise.

Analog der Beat-Liste der EKG-Kanäle wurde eine entsprechende Liste der maternalen magnetischen Signale erstellt, wobei die im EKG ermittelten Zeitpunkte der R-Zacken als Vorlage der Detektionen in den magnetischen Kanälen dienten. Es erfolgte eine Schwellenwertbestimmung für die RMS, die Signalamplituden und die Abweichung von der Basislinie - definiert als Mittel des jeweiligen Parameters plus die 3fache Standardabweichung. Lag das maternale Signal mit einem der Parameter unterhalb der jeweiligen Übereinstimmungsschwelle, wurde das Signal als „nicht klassifiziert“ geführt und von der nachfolgenden Clusterung ausgeschlossen. Sie diente der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Dies war allerdings mit einer nicht vermeidbaren Glättung der Signalamplituden verbunden. Bei der folgenden Cluster-Analyse wurden die einzelnen

Schläge in Gruppen zusammengefasst. Dabei weisen Daten eines Clusters untereinander die größte Übereinstimmung einschließlich eines ähnlichen Rauschlevels auf. Die erstellten Gruppen wurden auf Ähnlichkeiten geprüft und entsprechend zu weiteren übergeordneten Gruppen zusammengestellt. Die Clusterung wurde so lange fortgesetzt bis die Streuung der Signale einer Gruppe gerade zweifach geringer ist als der mittlere Rauschlevel der vorhergehenden Gruppierungsstufe. An dieser Stelle war die höchste Signalzahl mit optimalem Signal-Rausch-Verhältnis erreicht (DiPietroPaolo et al. Abstract). Die nach diesem Algorithmus ermittelten mütterlichen Signale wurden vom Rohsignal abgezogen. Analog der Bestimmung maternaler Herzschläge in den EKG-Kanälen wurden die fetalen Signale detektiert. Zur Erstellung der Triggerliste dienten die drei signalstärksten MKG-Kanäle. Anhand der Liste wurden nun in allen vorhandenen MKG-Kanälen die fetalen Signale selektiert und gruppiert. Es wurde eine Datei erzeugt, die Informationen zum Zeitpunkt der Herzschläge, ihrer Kategorisierung sowie vom Programm ermittelte statistische Maßzahlen enthielt. Diese Datei war Grundlage der späteren RR-Intervall-Analyse. Herzschläge, die in der Vorselektion von der Software als solche erkannt, in der folgenden Clusteranalyse jedoch nicht eindeutig als „normal“ gruppiert werden konnten, erhielten den Vermerk „temporary not classified“. Es bestand die Möglichkeit, einzelne Signale manuell umzudeklarieren. Auf diese Weise konnten markierte Aktionen nachträglich den NN-Intervallen zugeordnet und die Zeitreihen für die Variabilitäts-Analyse vervollständigt werden. Ebenso war ein Ausschluss einzelner Schläge vom späteren Averaging möglich, ohne dass ihr Triggerzeitpunkt aus der Intervallanalyse eliminiert wurde.

Neben der manuellen Feinkorrektur der von der Software erkannten Aktionen bestand die Option, visuell vorhandene, jedoch nicht automatisch erfasste Herzschläge zu markieren und auf diese Weise die Zeitreihen zu vervollständigen. Hierauf wurde jedoch in dieser Arbeit verzichtet, um einen möglichen zusätzlichen Fehler einer Verzerrung in der Frequenzanalyse durch das manuelle Setzen von Signalzeitpunkten zu vermeiden. Nicht erfasste Aktionen sind in der späteren Zeitreihenauswertung eindeutig als solche erkennbar und können gegebenenfalls interpoliert werden, während beim manuellen Einfügen von Signalen ein zeitlicher Fehler nicht mehr gegen die zu untersuchende Variabilität abgrenzbar ist, was dann zu Verzerrungen dieser führt.

Als visuelle Kontrolle auf Vollständigkeit der Zeitreihen konnte der Beat-to-Beat-Plot dargestellt werden, ebenso das resultierende Kardiogramm.

Für die Bestimmung der Herzzeitparameter in der vorliegenden Arbeit wurden nur diejenigen fetalen Signale gemittelt, die folgende Bedingungen erfüllten: Sie mussten selbst als „normal“

deklariert sein; ebenso musste ihnen je eine „normale“ Herzaktion vorangehen und folgen. Ziel war die Präzisierung der PQRS-Darstellung. Im Programm selbst war die automatische Ermittlung ausgewählter Herzzeitparameter integriert, unter anderem die Dauer des QRS-Komplexes in der Mittelung der magnetischen Kanäle, das Ende der T-Welle und die mittlere Dauer eines RR-Intervalls. Auch wurde der Zeitpunkt der größten Amplitude der T-Welle angegeben. Da dieser Wert jedoch bei den bisherigen Untersuchungen der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena sowie in der veröffentlichten Literatur nicht berücksichtigt wurde, ist er in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht worden.

4.4.2.3 Bestimmung der Herzzeitparameter mittels einer MATLAB®-Software

Da der Algorithmus des Programms Omega® zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses den Effekt eines Glättungsfilters zeigte, wurden die Herzzeitparameter der im System ARGOS 200® gewonnenen Daten zusätzlich direkt aus den Rohdaten unter Umgehung der automatischen Datenaufbereitung bestimmt. Zu diesem Zweck wurde im Biomagnetischen Zentrum Jena ein Programm auf MATLAB®-Basis erstellt, das eine Datenauswertung wie folgt ermöglichte: Zunächst wurden unter Nutzung der Software Omega® Triggerlisten sowohl der maternalen als auch der fetalen Signale erstellt. Anhand der Triggerliste wurden die mütterlichen Signale gemittelt und in einem Multichannelplot dargestellt. Visuell wurden der Beginn der P-Welle sowie das Ende der T-Welle bestimmt. Mittels des auf diese Weise festgesetzten Templates wurden die maternalen Aktionen vom Rohsignal abgezogen. Über die Triggerliste fetaler Signale wurde ein Multichannelplot der gemittelten kindlichen Aktionen erzeugt. Es wurden nur die Signale verwendet, die mindestens 90% Korrelation aufwiesen. Eine Basislinienkorrektur erfolgte anhand eines visuell festgesetzten isoelektrischen Intervalls innerhalb der PQ-Strecke. Einzelne Kanäle wurden von der Darstellung im Plot ausgeschlossen, wenn in diesen kein fetales Signal sichtbar war. Die Herzzeitparameter wurden visuell durch das Setzen von Cursorsn bestimmt analog den in Abbildung 3-8 verdeutlichten Definitionen (siehe Kapitel 4.3.1.1).

4.4.2.4 Bestimmung der Variabilitätsparameter des ARGOS 200[®]

Mittels einer MATLAB[®]-Software des Institutes für Pathophysiologie Jena wurde aus dem von Omega[®] erstellten File mit der fetalen Signal-Triggerliste eine Datei erzeugt, in welcher eine Zeitreihe der Intervalldifferenzen hinterlegt ist. Die Abtastrate bei der Datenaufzeichnung im ARGOS 200[®] von 1025 Hz wurde bei der Erstellung dieser Differenz-Zeitreihe berücksichtigt. Das weitere Vorgehen ist identisch der Auswertung der RR-Intervalle des Philips[®]-Systems, wie es in Kapitel 4.3.1.2 dargestellt wurde.

5 Darstellung der Ergebnisse

5.1 Verwendete Daten

Effektiv lagen für den Vergleich der Herzzeitparameter 15 Datenpaare vor. Im Allgemeinen wurde eine Messreihe in jeder der beiden Magnetokardiographie-Systeme angefertigt. Von zwei Probandinnen wurden zwei Mess-Sätze in einem Abstand von mindestens drei Wochen aufgezeichnet. Diese sind als eigenständige Datensätze geführt. Im Philips®-System wurden über 5 bis 10 min Daten aufgezeichnet, im ARGOS 200®-System lag die Messdauer bei 10 bis 30min, da hier die Daten weiteren Studien zugeführt werden sollen. In beiden Systemen je 30min zu messen war den Probandinnen nicht zumutbar. Die Mittelung der PQRS-Komplexe erfolgte aus mindestens 600, zumeist etwa 900 fetalen Signalen.

Für die Variabilitätsanalyse wurden, wenn notwendig, zuvor interpolierte und somit artefaktreduzierte, Zeitreihen mit möglichst 300 zusammenhängenden Signalen ausgewählt. Aus diesen wurden Philips®-ARGOS 200®-Datenpaare gebildet. Die Kriterien für eine Zuordnung der Zeitreihen eines Kindes, gemessen am gleichen Tag in beiden Systemen, waren dabei: eine annähernd identische mittlere Herzfrequenz, die Oszillationsbreite sowie ein visuell ähnliches Bild des dargestellten Kardiogramms mit dem Ziel der Erfassung des gleichen States in beiden Zeitreihen. Auf dieser Grundlage konnten 12 Intersystem-Datenpaare aufgestellt werden.

In einer Voruntersuchung wurden die Streuungen der Variabilitätsparameter bei Daten, die optisch dem gleichen State entsprachen, beurteilt und der Einfluss der Verwendung von intra- gegenüber interindividuellen Datenpaaren untersucht. Dazu dienten die von den beiden doppelt gemessenen Probandinnen erstellten intraindividuellen Datenpaare. Sie bestanden aus 300-Schlag-Zeitreihen mit optisch ähnlichem State, gemessen in verschiedenen Schwangerschaftswochen. Diesen wurden interindividuelle Datenpaare des optisch annähernd gleichen States gegenübergestellt. Die Untersuchung war nur im Philips®-System möglich, da im ARGOS 200®-System nicht ausreichend Daten das erforderliche Kriterium eines vergleichbaren States erfüllten. Im Philips®-System konnten beiden intraindividuellen Datensätzen je drei interindividuelle Zeitreihen aus den aufgenommenen Daten zugeordnet werden. Als Parameter der Globalvariabilität wurde die SDNN und als Parameter der Kurzzeitvariabilität die RMSSD sowie die pNN5 überprüft.

5.2 Auswertung der Herzzeitparameter

5.2.1 Allgemeines zur Vorgehensweise

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS 12.0.1 für Windows®. Zunächst wurden die ausgemessenen Herzzeitintervalle auf Plausibilität in Bezug auf die Referenzwerte der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena geprüft (Kähler et al. 2002). Ebenso wurden die eigenen Daten den Referenzwerten der Multizentrischen Studie um Stinstra et al. (Stinstra et al. 2002) und den von van Leeuwen 2004 publizierten Bezugswerten (Leeuwen et al. 2004a) gegenübergestellt. Dann wurden die Daten beider im Biomagnetischen Zentrum Jena verwendeten Systeme auf Vergleichbarkeit untersucht. Dabei bildeten diejenigen Werte einen zusammengehörigen Datensatz, die vom gleichen Kind in unmittelbar aufeinander folgenden Messungen in beiden Kammern erhoben worden waren. Wenn möglich wurden die im ARGOS 200® aufgezeichneten Daten mit allen 156 zur Verfügung stehenden magnetischen Kanälen ausgewertet. Mitunter konnte eine weitere Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und damit eine deutlichere Signaldarstellung erzielt werden, wenn manuell die sechs Kanäle mit dem stärksten fetalen Signal ausgewählt wurden. Die Mittlung des PQRST-Komplexes erfolgte dann aus den ausgewählten sechs Kanälen. Die Datensätze wurden in separaten Gruppen, definiert nach der Anzahl der im ARGOS 200® ausgewerteten magnetischen Kanäle, mit den korrespondierenden Daten des Philips®-Systems verglichen. Zwei Datensätze erbrachten sowohl in der 6-Kanal-Auswertung als auch in der 156-Kanal-Auswertung einen gut auswertbaren PQRST-Komplex. Diese wurden dann in beiden Gruppen als eigenständige Datensätze geführt. Schließlich wurden von der Software Omega® errechnete relevante Parameter auf Plausibilität in Bezug auf die entsprechenden visuell im ARGOS 200® bestimmten Parameter geprüft.

5.2.2 Herzzeitparameter dieser Arbeit gegenüber veröffentlichten Referenzwertn der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena sowie ausgewählter Literatur

Im System Philips® lagen die Detektionsraten für die P-Welle, den QRS-Komplex und die T-Welle bei 100 %. Im System ARGOS 200® konnten unter Verwendung der Software Omega® in 86,7 % (13/15) P-Wellen und in 93,3 % (14/15) T-Wellen bestimmt werden. Unabhängig der Software Omega® lag die Detektionsrate für die P-Wellen bei 100 %. Die unter Omega® nicht eindeutig verwertbare T-Welle war auch unter Umgehung dieser Auswertungssoftware nicht ausreichend darstellbar. QRS-Komplexe konnten in allen Datensätzen gut abgegrenzt werden.

Eine Zusammenfassung von Mittelwerten mit ihren Standardabweichungen der Herzzeitparameter beider Systeme, gruppiert nach Gestationsalter entsprechend der Arbeit von Kähler et. al (Kähler et al. 2002), ist in Tabelle 5-1 und 2 dargestellt.

Tabelle 5-1 Zusammenfassung der Herzzeitparameter im System Philips®

	SS-Gruppe nach Kähler et al														
	20-24 SSW			25-28 SSW			29-32 SSW			33-36 SSW			Insgesamt		
	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms
P-Welle	4	38	7,7	3	41	4,5	3	55	5,9	5	50	8,0	15	46	9,2
PQ-Strecke	4	55	22,2	3	61	14,5	3	59	13,3	5	71	11,4	15	62	15,5
QRS-Komplex	4	42	6,8	3	44	5,6	3	50	1,2	5	46	5,1	15	45	5,4
ST-Strecke	4	40	3,9	3	46	17,3	3	48	15,7	5	51	23,0	15	47	16,0
T-Welle	4	118	12,8	3	123	20,5	3	144	40,1	5	132	25,4	15	129	24,5
PR-Intervall	4	93	23,4	3	103	18,7	3	114	16,5	5	121	18,7	15	109	21,1
QT-Intervall	4	200	14,2	3	213	32,0	3	241	39,1	5	230	29,1	15	221	30,1

N: Fallzahl, **mean:** Mittelwert, **SD:** Standardabweichung, **SS-Gruppe:** Schwangerschaftsgruppe nach Kähler et al. (Kähler et al. 2002)

SSW: Schwangerschaftswoche;

Tabelle 5-2 Zusammenfassung Herzzeitparameter im System ARGOS 200®

Auswertung		SS-Gruppe nach Kähler et al														
		20-24 SSW			25-28 SSW			29-32 SSW			33-36 SSW			Insgesamt		
		N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms
6 Kanäle	P-Welle	3	39	5,3	3	42	8,1	3	50	9,2	1	50		10	44	8,0
	PQ-Strecke	3	59	10,0	3	46	2,9	3	57	30,1	1	61		10	55	16,3
	QRS-Komplex	3	53	3,1	3	58	4,9	3	56	9,3	1	63		10	56	6,1
	ST-Strecke	3	48	21,4	3	23	9,0	3	44	25,9	1	50		10	40	19,9
	T-Welle	3	127	15,8	3	138	19,5	3	140	23,5	1	77		10	129	25,2
	PR-Intervall	3	98	10,4	3	88	5,3	3	107	39,2	1	111		10	99	21,2
	QT-intervall	3	228	32,6	3	219	25,2	3	240	51,9	1	190		10	225	34,7
156 Kanäle	P-Welle	3	46	12,6	1	43		1	66		2	57		7	51	11,6
	PQ-Strecke	3	49	11,5	1	78		1	60		2	56		7	57	12,6
	QRS-Komplex	3	50	1,0	2	56		1	54		2	57		8	54	5,6
	ST-Strecke	3	48	18,0	2	32		1	67		2	57		8	49	17,6
	T-Welle	3	143	19,5	2	162		1	100		2	142		8	142	23,5
	PR-Intervall	3	94	24,0	2	114		1	126		2	112		8	108	17,7
	QT-intervall	3	242	11,2	2	250		1	221		2	259		8	245	13,7
Rohdaten	P-Welle	4	40	6,2	3	42	8,0	3	57	5,3	5	48	11,3	15	47	9,9
	PQ-Strecke	4	43	8,4	3	60	20,1	3	57	13,9	5	54	19,8	15	53	16,0
	QRS-Komplex	4	41	4,8	3	45	5,5	3	47	2,5	5	45	3,4	15	45	4,3
	ST-Strecke	4	35	10,9	2	29		3	47	17,6	5	33	10,7	14	36	12,3
	T-Welle	4	113	18,9	2	120		3	94	16,5	5	127	16,6	14	115	19,3
	PR-Intervall	4	83	14,3	3	102	26,9	3	114	18,7	5	118	56,5	15	105	36,4
	QT-intervall	4	189	26,6	2	197		3	188	28,8	5	229	58,8	14	204	41,8

N: Fallzahl, **mean:** Mittelwert, **SD:** Standardabweichung, **SS-Gruppe:** Schwangerschaftsgruppen nach Kähler et al. (Kähler et al. 2002), **SSW:** Schwangerschaftswoche;

die Daten wurden separat nach den Ausgangsdaten für die Auswertung betrachtet

Aufgrund allgemein gut erfassbaren P-Wellen und QRS-Komplexen, wurden diese beiden Parameter zunächst gesondert graphisch hervorgehoben, unter der Fragestellung einer kohärenten Datenqualität von im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Ergebnissen zu vorhandenen Daten der Jenaer Arbeitsgruppe. Diese Untersuchung erfolgte daher anhand von im Philips®-System aufgezeichneten Daten. Sie wurden, aufgeteilt in die Gruppierung der Schwangerschaftswochen nach Kähler et al., in Abb. 5-1 und 2 dargestellt. Es zeigte sich, dass die in der Literatur beschriebene Entwicklung der Herzzeitparameter auch in den eigenen Daten bestätigt werden kann. Gleichzeitig mit der eben genannten Darstellung wurde eine Gegenüberstellung der eigenen Daten zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena (Kähler et al. 2002) bzw. von van Leeuwen et al. (Leeuwen et al. 2004a) in die Diagramme eingebunden, woran deutlich wurde, dass die P-Wellenlängen den Referenzdaten

der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena vergleichbar waren. Sie zeigten gegenüber diesen eine größere Übereinstimmung als zu den Ergebnissen der Gruppe um van Leeuwen. Die vorhandenen ebenso wie die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse für die P-Welle entsprachen in gutem Maße den Ergebnissen weiterer biomagnetischer Zentren – vergleiche hierzu auch Abb. 5-3. Die Daten von van Leeuwen et al. liegen auch in Bezug auf die Werte der dargestellten Referenz-Zentren im oberen Bereich. Aufgrund des eben Dargestellten konnte bezüglich des Philips®-Systems von einer qualitativ gleichwertigen Darstellung der P-Welle gegenüber früheren Messungen ausgegangen werden.

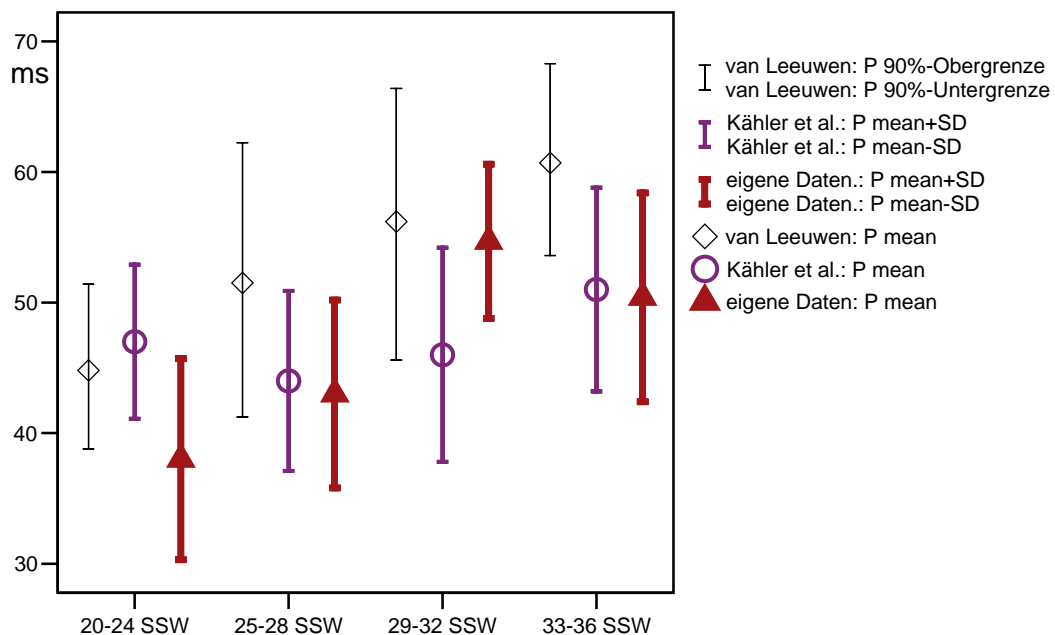


Abbildung 5-1 P-Welle-Länge in der eigenen Arbeit gegenüber Werten von Kähler et al. (Kähler et al. 2002) und van Leeuwen (Leeuwen et al. 2004a), letzterer mit 90%-Konfidenzintervall

mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SSW: Schwangerschaftswoche

Bei der Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit gemessenen QRS-Komplexe gegenüber den bisherigen Ergebnissen der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena zeigten sich die Kammerkomplexe an der Grenze zu signifikant höheren Werten (Abb.5-2). Die eigenen Daten lagen dabei näher an den Angaben anderer Arbeitsgruppen - vergleiche auch Multicentre-Studie (Stinstra et al. 2002) und Abb.5-3). Dahingegen waren bisher ermittelte QRS-Längen um Kähler et al. tendenziell kleiner als die Referenzen in der Literatur. Aus den eben genannten Gründen konnten die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Philips®-Referenzwerte - trotz der tendenziellen Abweichung von veröffentlichten Daten der Jenaer Arbeitsgruppe - als akzeptable Basis für die Untersuchungen dieser Arbeit angesehen werden.

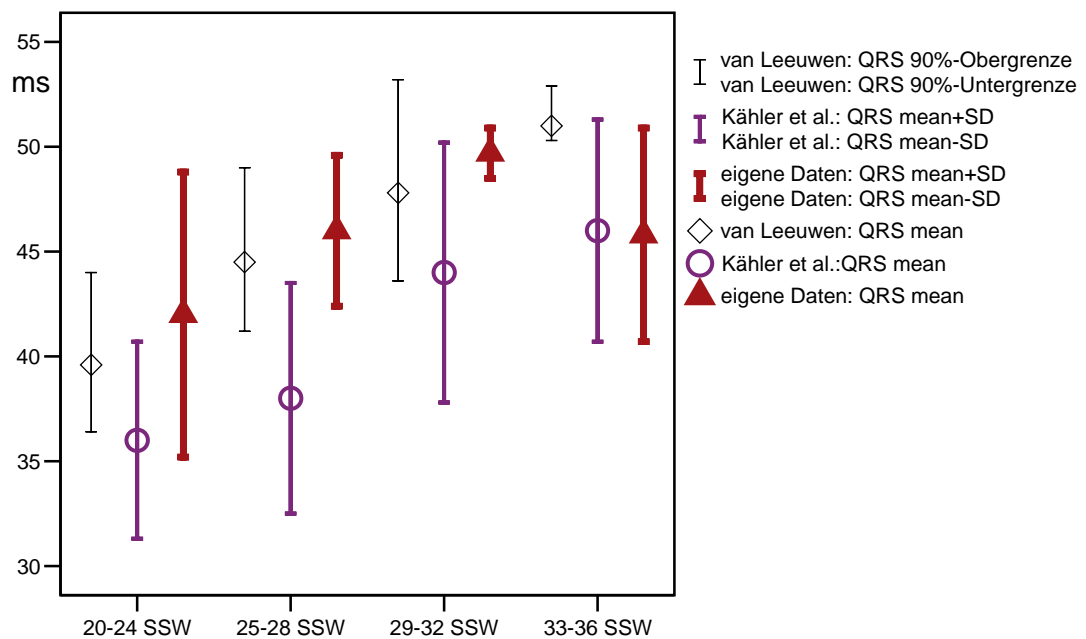


Abbildung 5-2 QRS-Komplex-Länge in der eigenen Arbeit gegenüber Werten von Kähler et al. (Kähler et al. 2002) und van Leeuwen (Leeuwen et al. 2004a), letzterer mit 90%-Konfidenzintervall

mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SSW: Schwangerschaftswoche

Im Folgenden sind alle Herzzeitparameter dieser Arbeit gegen die literarischen Referenzdaten der 2003 veröffentlichten Multicentre-Studie (Stinstra et al. 2002) sowie gegen die Daten von van Leeuwen et al (Leeuwen et al. 2004a) dargestellt, siehe Abb. 5-3. Für eine Vergleichbarkeit wurden alle Werte in Anlehnung an die Multicentre-Studie auf die 32. SSW korrigiert. Die aus den Rohdaten ermittelten Werte für die P-Wellen entsprachen in gutem Maße den Referenzwerten der Literatur. Für die Länge der PQ-Strecke wurde in beiden Systemen ein größerer Wert bestimmt als dies bei anderen Arbeitsgruppen der Fall war. In Vergleich zu den Daten der Arbeitsgruppe Jena bestanden keine signifikant erhöhten PQ-Strecken. Bisherige Messungen im Philips®-Gradiometer erbrachten ebenfalls Werte im oberen Bereich der Literaturangaben. Die Rohdaten des ARGOS 200® schienen besser im Mittelbereich der angegebenen Referenzen zu liegen. Gleiches wie für die PQ-Strecke war für das PR-Intervall feststellbar. Auch in den literarischen Angaben fanden sich stärkere Streuungen. Die QRS-Komplexe dieser Arbeit stimmten, wie bereits dargestellt, besser mit den Veröffentlichungen anderer Arbeitsgruppen überein als die bisherigen Ergebnisse der Jenaer Arbeitsgruppe. Für die T-Welle wurden keine Referenzen aus Jena veröffentlicht. Auch in der Literatur waren die Angaben für diesen Parameter spärlich. In den eigenen Daten lagen die im Philips®-System erhaltenen Werte im oberen Bereich der Referenzen, während die Rohdaten des ARGOS 200® eher geringere T-Wellen-Längen lieferten. Jedoch streuen für diesen Parameter auch die eigenen Daten in stärkerem Umfang. Ebenfalls mit erheblichen

Schwankungen in der Literatur wurden die QT-Intervalle angegeben. Diese Streuung zeigte sich auch in den eigenen Messungen. Innerhalb des Philips®-Systems präsentierte sich dieser Parameter sowohl bei den selbst bestimmten Daten als auch bei den bisherigen der Arbeitsgruppe Jena gleichermaßen im unteren Bereich der Referenzdatenlage. In ARGOS 200®-Rohdaten wurde er noch kürzer bestimmt.

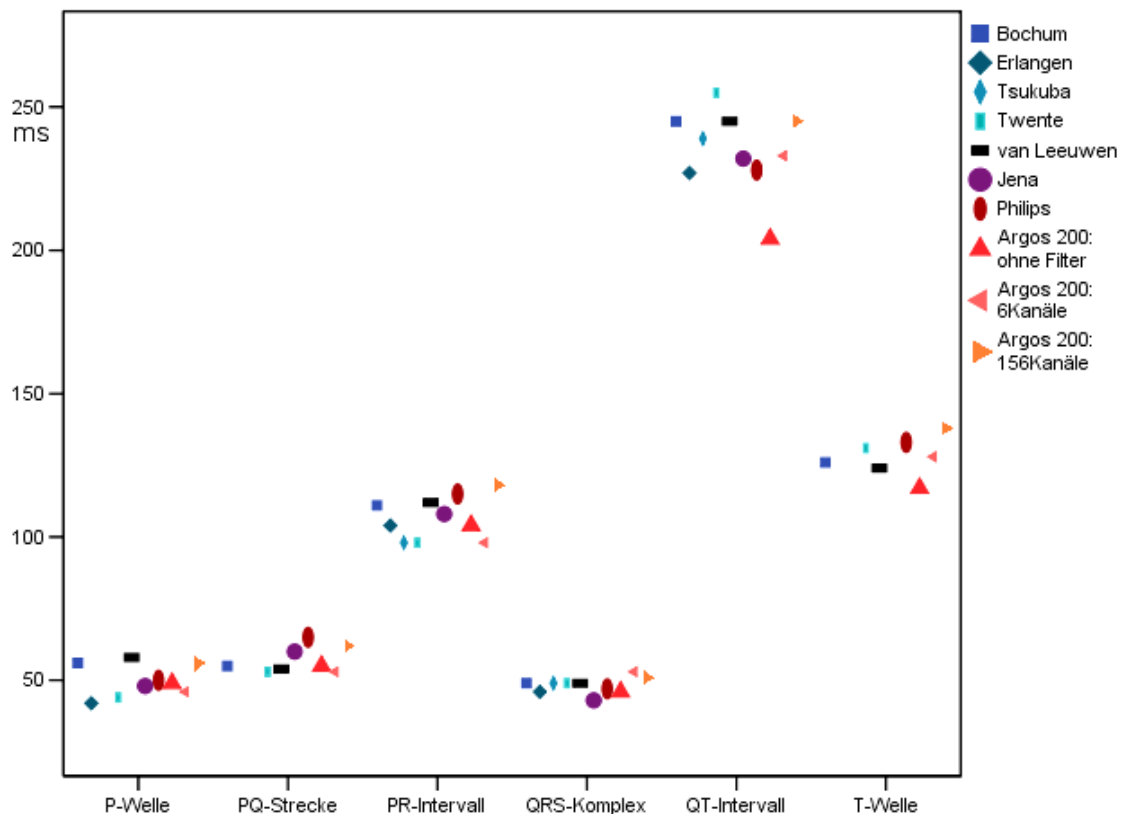


Abbildung 5-3 Mittelwerte der Herzzeitparameter von der Multicentre-Studie (Stinstra et al. 2002), van Leeuwen et al. (Leeuwen et al. 2004a) sowie von dieser Arbeit, korrigiert auf die 32. SSW

An den auf die 32. SSW korrigierten Werten für die Herzzeitparameter deutete sich bereits an, dass beide in dieser Arbeit untersuchten Systeme in den ungefilterten Rohdaten gleichwertige Ergebnisse für die Bestimmung der P-Welle und des QRS-Komplex lieferten. Die mit Hilfe der Auswertungssoftware Omega® aufbereiteten Daten zeigten tendenziell höhere Werte gegenüber den entsprechenden Rohdaten. Wurden Parameter unter Berücksichtigung aller 156 Kanäle des ARGOS 200® ausgewertet, erschienen sie größer als wenn nur sechs Kanäle ausgewählt wurden. Sie zeigten sich auch im Vergleich zu den Referenzdaten erhöht.

5.2.3 Intersystemvergleich der Herzzeitparameter

Die im ARGOS 200[®] ausgewerteten Herzzeitparameter wurden in folgende Gruppen eingeteilt und diese dann separat betrachtet: zum einen gemittelt unter Nutzung der Auswertungssoftware Omega[®] (mit Einbeziehung von sechs bzw. 156 magnetischen zur Verfügung stehenden Kanälen) und zum anderen die Herzzeitparameterbestimmung, gemittelt unabhängig von der Software Omega[®] mit Verwendung der MATLAB[®]-Programmierung. Für den Intersystemvergleich wurden die Differenzen zusammengehöriger Datenpaare untersucht. Vom im Philips[®]-System ermittelten Herzzeitparameter wurde der zugehörige im ARGOS 200[®]-System (entsprechend oben genannter Gruppierung) ausgemessene Wert abgezogen. Die mittleren Differenzen der Datenpaare sowie deren Standardabweichung sind in Tabelle 5-3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5-3 Herzzeitparameter-Differenzen zusammengehöriger Datenpaare der Messung in Philips[®] (Phi) und ARGOS 200[®] (Arg)

	ARGOS 200: 6 ausgewertete Kanäle		ARGOS 200: 156 ausgewertete Kanäle		Rohdaten ARGOS 200	
	mean in ms	SD in ms	mean in ms	SD in ms	mean in ms	SD in ms
Phi-P minus Arg-P	-,2	4,1	-2,9	7,8	,7	3,2
Phi-PQ minus Arg-PQ	5,9	10,6	2,4	8,1	1,5	6,6
Phi-QRS minus Arg-QRS	-6,9	4,1	-4,0	3,6	,9	3,9
Phi-ST minus Arg-ST	6,3	21,6	-2,0	21,5	9,4	21,2
Phi-T minus Arg-T	-2,1	16,0	-2,3	12,6	-1,6	14,5
Phi-PR minus Arg-PR	8,0	9,9	-2,0	7,6	1,6	8,8
Phi-QT minus Arg-QT	-3,2	29,0	-20,3	19,0	10,4	21,8

mean: Mittelwerte, SD: Standardabweichung

Eine direkte T-Test-basierte Prüfung auf signifikante Intersystem-Unterschiede ist nicht sinnvoll, wie Altman ausführte, da so irrtümliche Ähnlichkeiten dargestellt werden könnten. Daher wurde der Vergleich der Herzzeitparameter beider Systeme anhand einer von Altman vorgeschlagenen Methode durchgeführt (Altman 1996): Es erfolgte zunächst die grafische Darstellung der Werte zusammengehöriger Datenpaare gegeneinander. Unter der Voraussetzung einer gleichen Skalierung für Ordinate und Abszisse stimmen die Messdaten beider Systeme umso besser überein, je näher die Datenpunkte an der Winkelhalbierenden des Diagramms liegen. In einem weiteren Schritt wurden die Differenzen der Werte jedes Datenpaares gegen ihren Mittelwert aufgetragen. Hierdurch können zufällige und systematische Abweichungen der ermittelten Wertepaare besser ersichtlich werden. Der eben

genannte Mittelwert des Paares wird nach Altman als der angenommene wahre Wert des untersuchten Parameters angenommen. Die mittlere Differenz der Datenpaare ist im Idealfall null, womit systematische Unterschiede der Werte als unwahrscheinlich angesehen werden können. Für eine Signifikanzbeurteilung der Abweichungen dieser mittleren Differenz von Null wurden die Standardabweichungen in die graphischen Darstellungen aufgenommen. Da es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich war, eine nach Altman wünschenswerte Datenmenge von 50 Wertepaaren aufzustellen, wurden die Konfidenzintervalle schmäler gewählt als unter Altman. So galten bereits solche Differenzen als signifikant, bei denen innerhalb der ersten Standardabweichung (68 %-Konfidenzintervall) eine Null Differenz der Wertepaare ausgeschlossen werden konnten. Von null differente mittlere Abweichungen der Datenpaare wurden als Trend bzw. Tendenz bezeichnet, wenn mit der oben genannten Verfahrensweise keine Signifikanzen zu sichern waren

In den Abbildungen 5-4 bis 5-10 sind die Korrelationen zusammengehöriger Datenpaare verdeutlicht. Die Darstellung erfolgte separat je nach Auswertung von 6 oder 156 magnetischen Kanäle des ARGOS 200[®] bzw. der Verwendung von ungefilterten Daten beider Systeme. Die Winkelhalbierende der Achsen wurde hervorgehoben. Zusätzlich ist die vom Statistik Programm SPSS 12.0.1[®] errechnete Regressionsgerade in die Grafiken aufgenommen. Der zweite Teil jeder Abbildung umfasst die Darstellung der Differenzen der Daten des Philips[®]-Systems abzüglich der des ARGOS 200[®]-Systems gegen das arithmetische Mittel des Paares. Verdeutlicht wurde dabei mittlere Differenz der Datenpaare zusammen mit den entsprechenden einfachen Standardabweichungen.

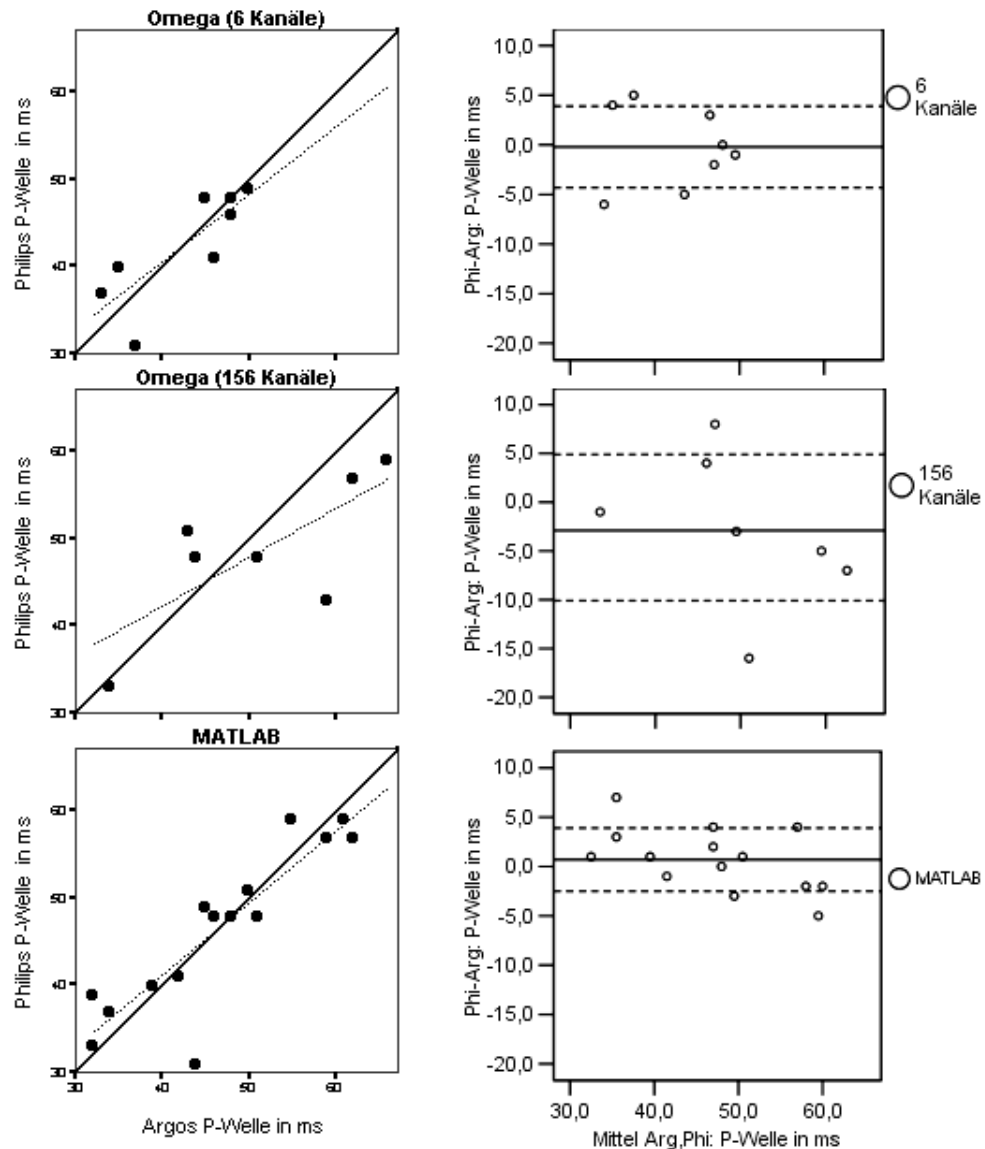


Abbildung 5-4 P-Welle: links: Intersystem-Korrelation mit Winkelhalbierender (—) und Regressionsgeraden (---); rechts: Differenz des Systems Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (Arg) mit mittlerer Differenz (—) und Standardabweichung (---)

Die Darstellung der P-Wellen zeigte unter Omega®-Mittelung eine Intersystem-Korrelationsgerade, die nahe der Winkelhalbierenden dargestellt werden konnte. Dabei lagen die Werte, die aus dem 6-Kanal-Average ermittelt wurden, ebenso nah an dieser Linie wie die aus den Rohdaten gewonnenen Werte. Beide Gruppen wiesen vergleichbare Standardabweichungen auf. Die unter Omega® aus allen 156 magnetischen Kanälen gemessenen P-Wellen zeigten in ihrer Gesamtheit eine etwas größere Abweichung von der Winkelhalbierenden. Jedoch fand sich hier auch eine stärkere Datenstreuung. Ein signifikanter intersystemischer Unterschied konnte in Bezug auf die P-Wellen-Bestimmung nicht festgestellt werden.

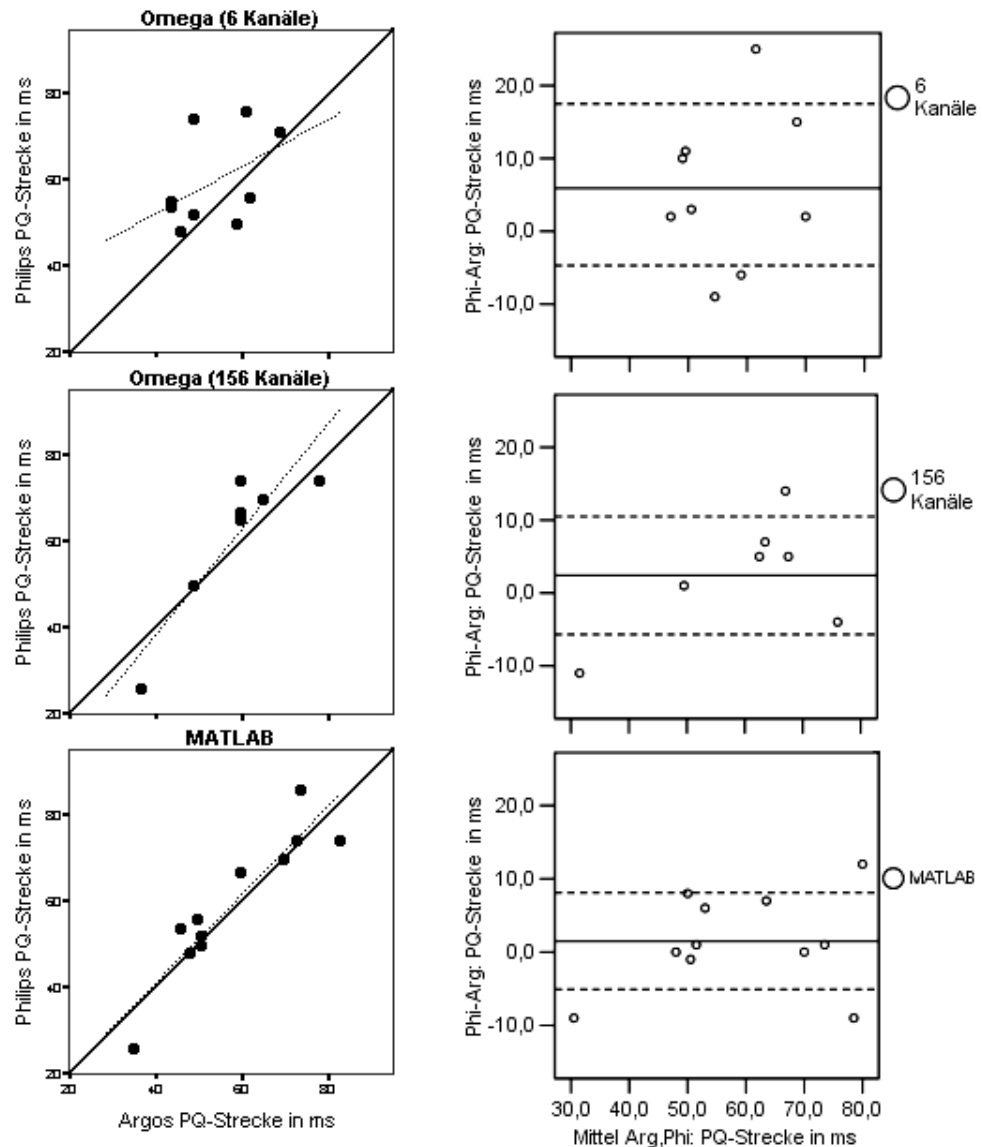


Abbildung 5-5 PQ-Strecke: links: Intersystem-Korrelation mit Winkelhalbierender (—) und Regressionsgeraden (---); rechts: Differenz des Systems Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (Arg) mit mittlerer Differenz (—) und Standardabweichung (---)

Die PQ-Strecken zeigten eine vergleichbar hohe Korrelation, wenn die Philips®-Messungen den Omega®-Averages unter Betrachtung von 156 Kanälen bzw. den Rohdaten des ARGOS 200® gegenüber gestellt wurden. Bei der Auswertung der aus sechs magnetischen Kanälen gemittelten PQ-Strecken unter Omega® war eine geringere Übereinstimmung gegenüber den Philips®-Daten darstellbar. Hier tendierten die Werte des ARGOS 200®-Systems zu höheren Werten. Signifikante Differenzen zwischen den Systemen beim Vergleich der PQ-Strecken konnten sowohl mit Verwendung der Software Omega® als auch ohne nicht gezeigt werden.

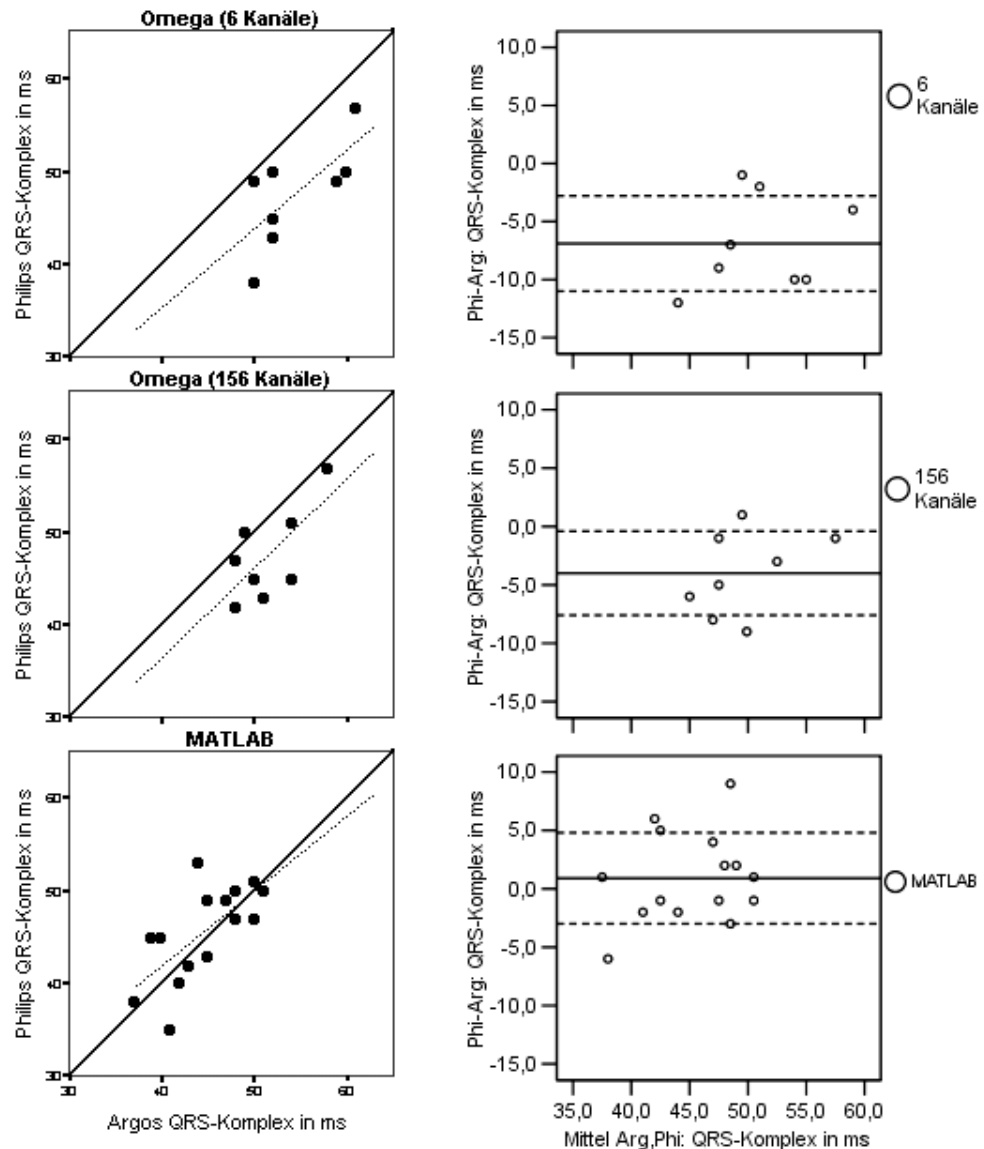


Abbildung 5-6 QRS-Komplex: links: Intersystem-Korrelation mit Winkelhalbierender (—) und Regressionsgeraden (---); rechts: Differenz des Systems Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (Arg) mit mittlerer Differenz (—) und Standardabweichung (---)

Die Untersuchung des QRS-Komplexes zeigte sowohl mit als auch ohne Nutzung der Software Omega® eine gleichstarke Korrelation und eine ähnliche Streubreite gegenüber den Philips®-Daten. Auffällig ist, dass die unter Nutzung von Omega® ermittelten QRS-Längen in deutlichem Abstand parallel der besagten Winkelhalbierenden verlaufen. Diese systematische Abweichung bestätigte sich ebenso in der Darstellung der Wertepaar Differenzen. Hier konnten signifikante Differenzen zwischen Omega® gestützter Mittelung der ARGOS 200®-Daten und den Philips®-Werten dargestellt werden. Die ARGOS 200®-QRS-Komplexe waren signifikant größer als die des Philips®. Wurden aus beiden Systemen ungefilterte Rohdaten im MATLAB® vermessen, bestanden keine signifikante Differenzen.

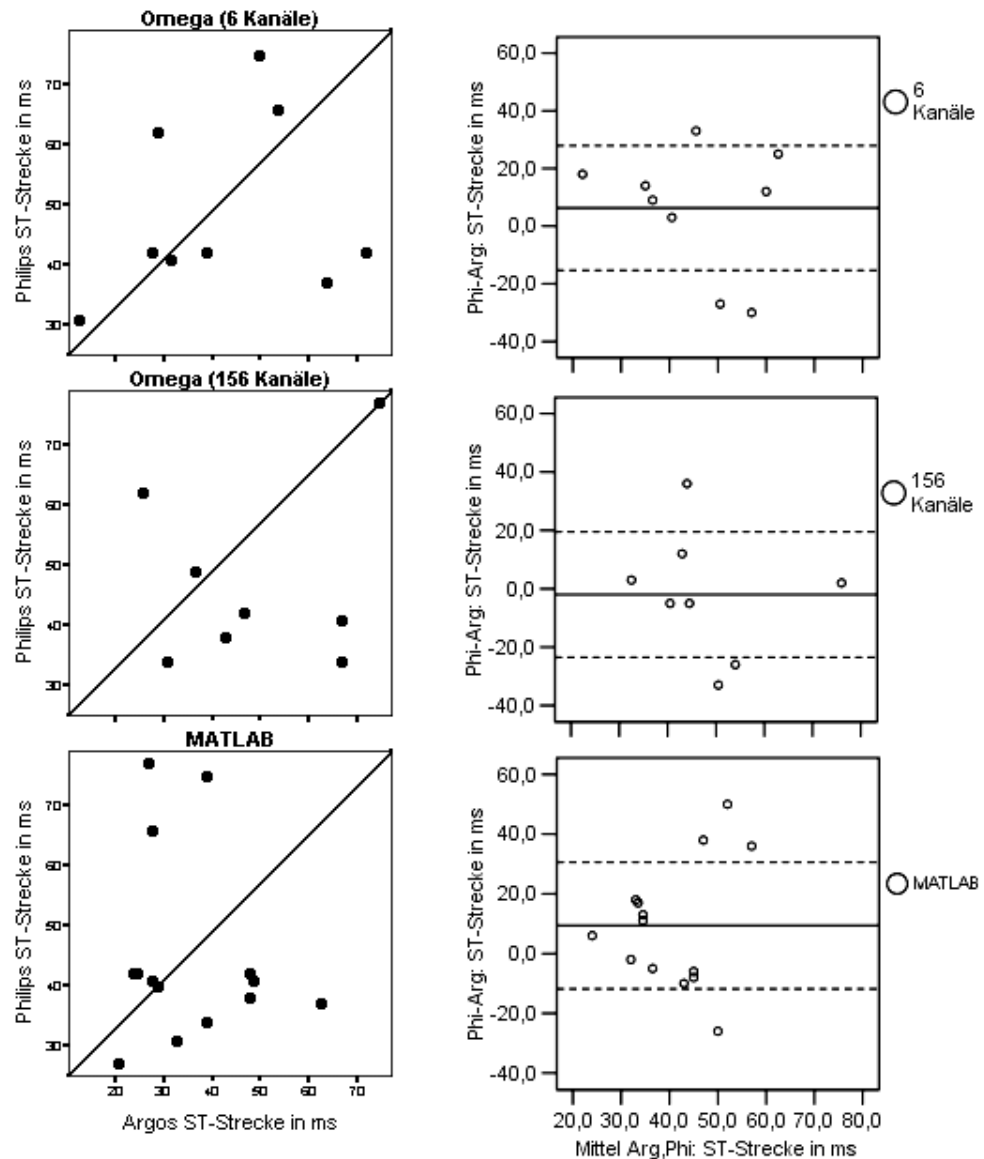


Abbildung 5-7 ST-Strecke: links: Intersystem-Korrelation mit Winkelhalbierender (—); rechts: Differenz des Systems Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (Arg) mit mittlerer Differenz (—) und Standardabweichung (---)

Für die ST-Strecken konnten durch das Statistikprogramm SPSS 12.0.1[®] keine sinnvollen Regressionsgeraden berechnet werden. Die Daten streuten weit um die Winkelhalbierende. Die Darstellung der Wertepaar-Differenzen zeigte in allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei der Auswertung von sechs magnetischen Kanälen unter Omega[®] und beim Vergleich der ungefilterten Rohdaten bestand allenfalls eine Tendenz zu kleiner bestimmten ST-Strecken im ARGOS 200[®]. In der Gruppe der Betrachtung aller 156 Kanäle unter Omega[®]-Nutzung konzentrierten sich die Daten auf eine mittlere Intersystem-Differenz von null. In Bezug auf die mittleren absoluten ST-Strecken-Längen bestanden sehr große Standardabweichungen der Wertepaar-Differenzen.

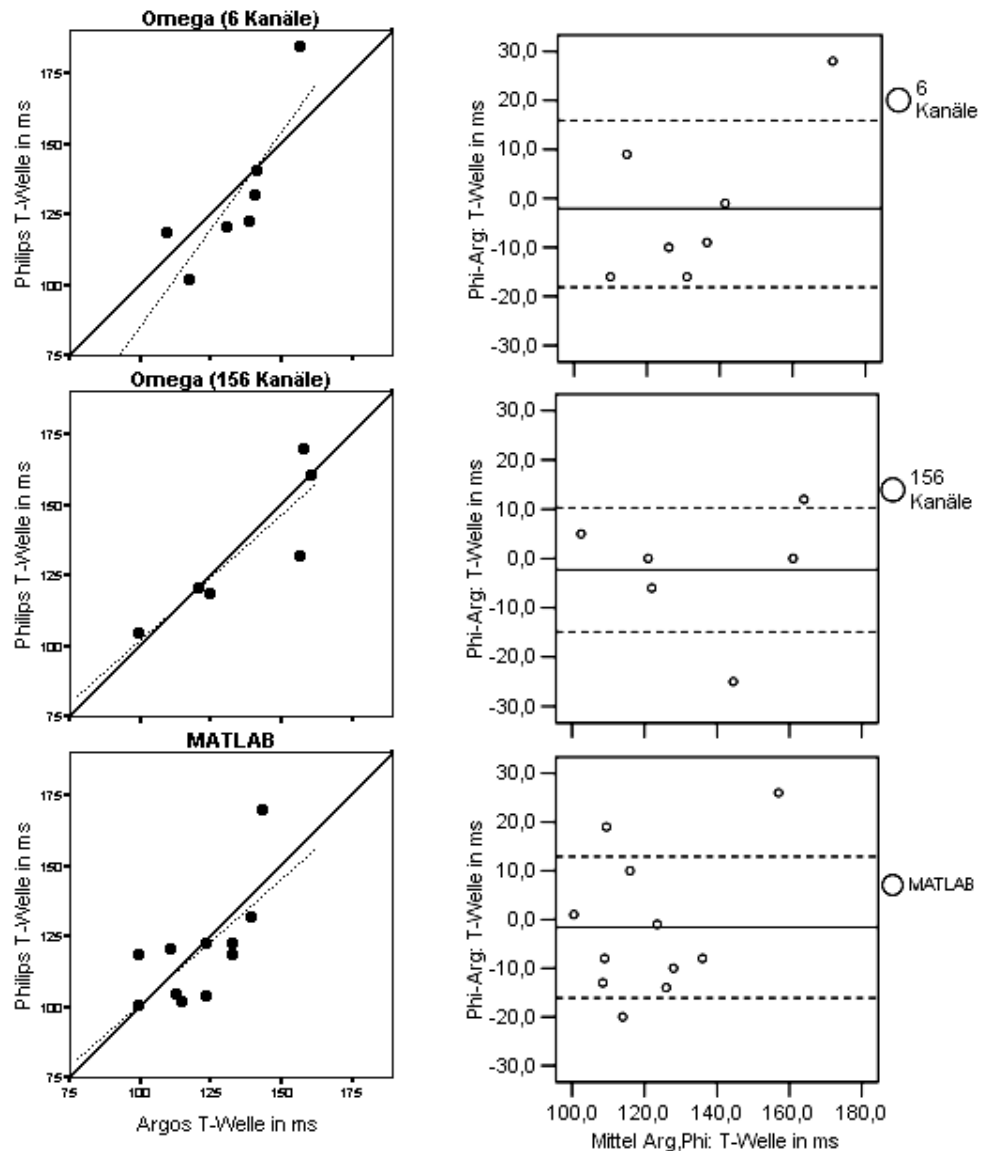


Abbildung 5-8 T-Welle: links: Intersystem-Korrelation mit Winkelhalbierender (—) und Regressionsgeraden (---); rechts: Differenz des Systems Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (Arg) mit mittlerer Differenz (—) und Standardabweichung (---)

Bezüglich der T-Wellen waren die ARGOS 200®-Werte, nach Mittelung von 156 Kanälen unter Omega®, den Philips®-Daten ebenso vergleichbar wie bei der Untersuchung der Systeme im MATLAB®: Beide Gruppen zeigten in ihrer Gesamtheit eine ähnliche Intersystemübereinstimmung mit Werten nahe der Winkelhalbierenden der Diagramme. Die Standardabweichungen waren vergleichbar. Standen Omega® nur sechs magnetische Kanäle zur Verfügung, streuten die resultierenden Intersystemdifferenzen für die T-Wellen etwas stärker. Eine Übereinstimmung zwischen Daten des ARGOS 200® und des Philips® konnte für sechs Omega®-Kanäle nicht so deutlich dargestellt werden. Jedoch waren für keine der drei Auswertungsgruppen signifikante Differenzen verifizierbar.

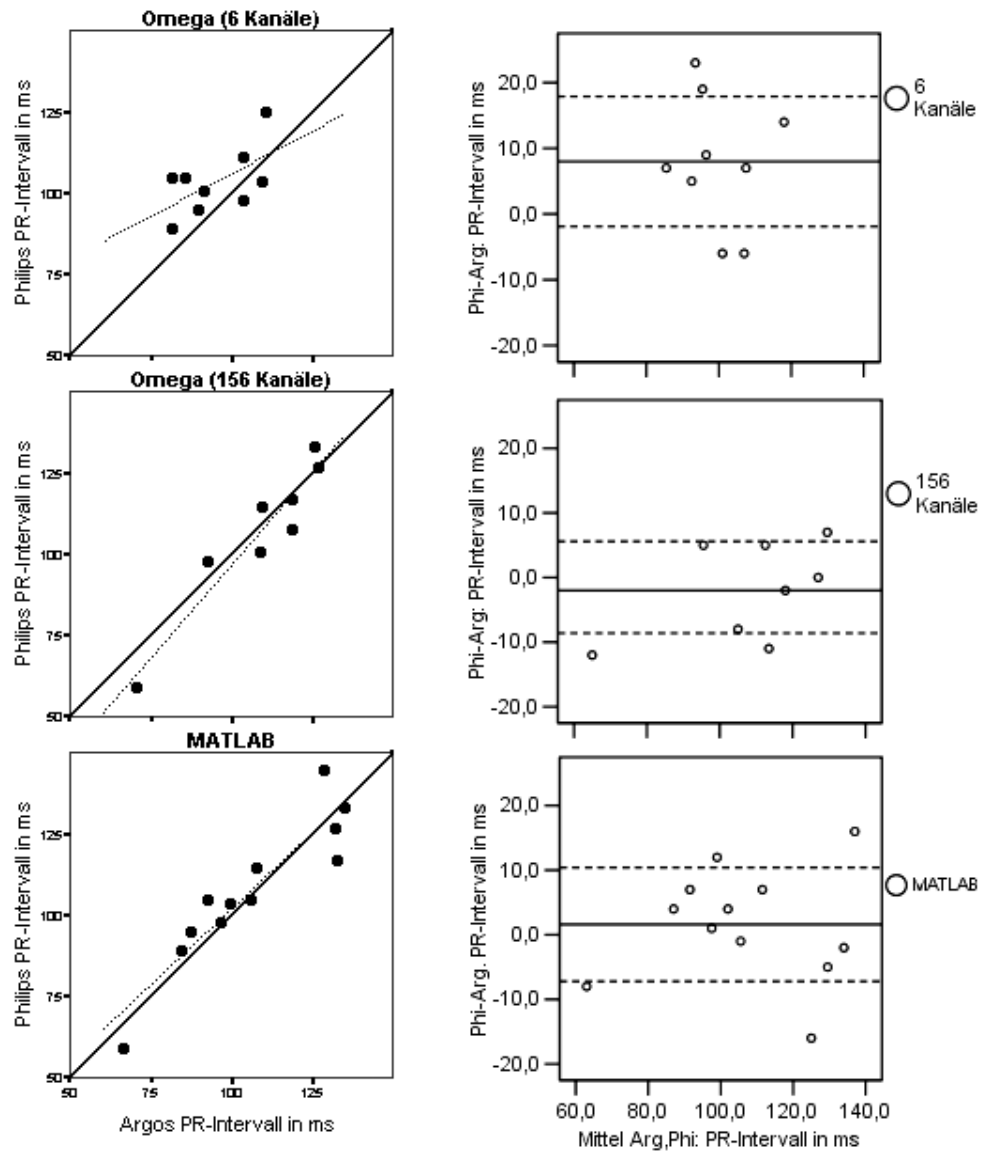


Abbildung 5-9 PR-Intervall: links: Intersystem-Korrelation mit Winkelhalbierender (—) und Regressionsgeraden (---); rechts: Differenz des Systems Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (Arg) mit mittlerer Differenz (—) und Standardabweichung (---)

Die PR-Intervalle in der Auswertung von 156 Kanälen des ARGOS 200®-Biomagnetometers wiesen eine sehr gute Übereinstimmung beider Systeme mit einer geringen Datenstreuung auf. Gleiches galt für die Betrachtung der Daten beider Systeme im MATLAB®. Bei der Darstellung von sechs magnetischen ARGOS 200®-Kanälen gegen die zugehörigen Philips®-Daten wurde vom Statistikprogramm eine Regressionsgerade mit deutlicher Abweichung von der Winkelhalbierenden bestimmt. In dieser Gruppe wurden auch PR-Intervalle des ARGOS 200® tendenziell kleiner als im Philips® gemessen. Dem gegenüber konzentrierten sich die Intersystem-Differenzen bei der Einbeziehung aller Kanäle des ARGOS 200® in die Auswertung bzw. bei der Datenauswertung unter Omega®-Umgebung auf Werte nahe null.

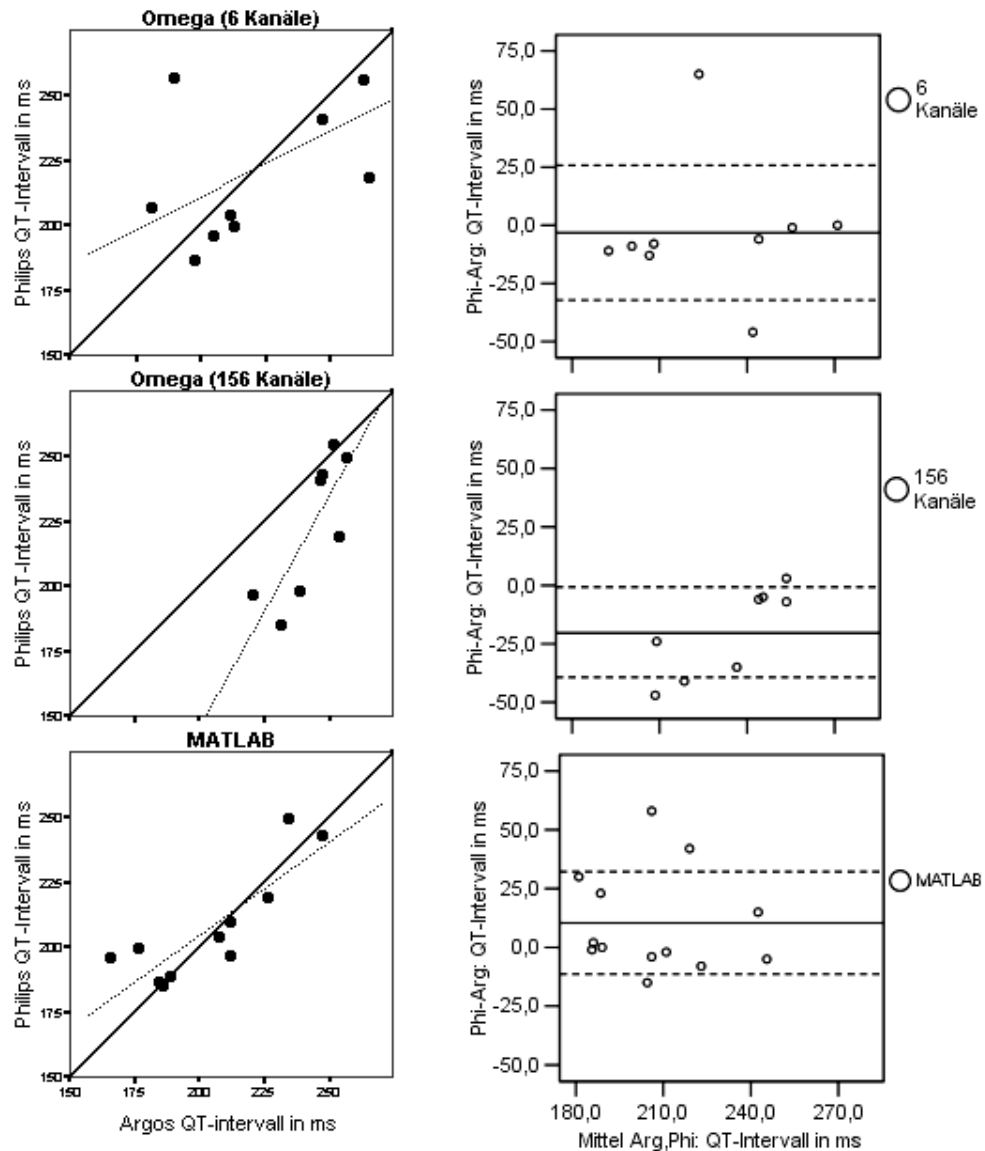


Abbildung 5-10 QT-Intervall: links: Intersystem-Korrelation mit Winkelhalbierender (—) und Regressionsgeraden (---); rechts: Differenz des Systems Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (Arg) mit mittlerer Differenz (—) und Standardabweichung (---)

Die ausgemessenen QT-Intervalle, gemittelt in Omega[®] anhand von 6 starken Kanälen des ARGOS 200[®], wiesen gegenüber den Rohdaten des Philips[®]-Biomagnetometers eine gute Korrelation auf. Visuell erschien diese in ihrem Verlauf parallel zur Winkelhalbierenden, wobei die ARGOS 200[®]-Daten eher zu größeren Werten neigten. Bei der Bestimmung der QT-Intervalle aus allen 156 Kanälen nach Mittelung unter Omega[®] fiel eine deutliche Abweichung der Korrelations- von der Übereinstimmungsgeraden auf. In der Darstellung der Wertedifferenzen fanden sich signifikant höhere QT-Intervalle auf Seiten des ARGOS 200[®] gegenüber dem Philips[®]-System. Bei der Betrachtung beider Systeme mit ihren Rohdaten wurde vom Statistikprogramm SPSS zwar eine von der Winkelhalbierenden abweichende Korrelationsgerade bestimmt, visuell konzentrierte sich der Großteil der Werte jedoch auf

diese Hilfslinie, so dass von einer guten intersystemischen Übereinstimmung ausgegangen werden kann.

In Bezug auf den Intersystemvergleich der Herzzeitparameter kann folgendes zusammengefasst werden: Beim Vergleich der aus beiden Systemen ungefilterten Rohdaten stellten sich keine signifikanten Unterschiede dar. Es bestand eine gute Übereinstimmung der Werte aus beiden Messgeräten. Nach einer Datenaufbereitung durch die Software Omega[®] fielen - unabhängig der ausgewerteten Kanalanzahl - signifikant größere QRS-Komplexe gegenüber der Ausmessung im Philips[®]-System auf. Bei der 6-Kanal-Auswertung wurden die PQ-Strecken und darauf aufbauend die PR-Intervalle im ARGOS 200[®] kleiner gemessen als im Philips[®]. Letztgenannter Parameter befand sich dabei an der Grenze zu signifikanten Unterschieden. Nach der Mittelung aller 156 magnetischen Kanäle in Omega[®] zeigten sich die ARGOS 200[®]-QT-Intervalle signifikant größer als nach Auswertung der entsprechenden Philips[®]-Daten. Für P-Welle, ST-Strecke sowie T-Welle ergaben sich keine nennenswerten Differenzen in den einzelnen Auswertungsverfahren.

5.2.4 Darstellung der automatisch gegen die manuell bestimmten Herzzeitparameter

In der Software Omega[®] ist eine automatische Ausgabe der QRS-Komplex-Länge sowie des T-Wellen-Endes integriert. Diese Parameter wurden direkt mit den manuell bestimmten Werten verglichen und so die oben genannten Programmoptionen auf ihre Aussagefähigkeit hin untersucht.

Das Programm ist für die Auswertung von Erwachsenen-MKGs konzipiert worden. Dabei wird die QRS-Dauer sowohl für die mitgeführten EKG- als auch für die MKG-Kanäle ausgewiesen. In der Anpassung des Programms an die Anforderung einer fetalen MKG-Auswertung werden dann anstelle der elektrischen Kanäle die drei magnetischen Kanäle mit den stärksten fetalen Signalen zur QRS-Berechnung verwendet. Diese, welche als Grundlage zur Template-Festlegung für alle 156 magnetischen Kanäle dienen, werden im Programm und somit auch in den nachfolgenden Betrachtungen mit der Bezeichnung „elektrisch“ geführt. Hinter der Betitelung „magnetisch“ stehen die entsprechenden Parameter, welche unter Auswertung aller 156 magnetischen Kanäle berechnet wurden.

Zunächst soll die automatische Ermittlung der QRS-Dauer der manuellen Bestimmung gegenüber gestellt werden. Tabelle 5-4 zeigt die Differenzen und Standardabweichungen zusammengehöriger Wertepaare, die durch die Software Omega[®] ermittelt wurden abzüglich des zugehörigen manuell bestimmten Parameters im System Philips[®] und ARGOS 200[®].

Tabelle 5-4 Differenzen der QRS-Längen nach Mittelung durch die Auswertungssoftware Omega[®] abzüglich denen nach Mittelung ohne diese Software

	ARGOS 200: 6 ausgewertete Kanäle		ARGOS 200: 156 ausgewertete Kanäle	
	mean in ms	SD in ms	mean in ms	SD in ms
Omega(el)-QRS minus Phi-QRS	30	18,7	24	20,3
Omega(mag)-QRS minus Phi-QRS	20	11,9	35	32,8
Omega(el)-QRS minus Arg-QRS	20	21,9	21	18,2
Omega(mag)-QRS minus Arg-QRS	10	17,0	31	31,7

mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Phi: System Philips[®], Arg: System ARGOS 200[®],

el: Auswertung anhand der drei signalstärksten magnetischen Omega[®]-Kanäle, mag: Auswertung anhand aller Omega[®] zur Verfügung stehender magnetischen Kanäle

Analog den Darstellungen in Kapitel 5.2.3 wurden für die graphische Veranschaulichung in die Korrelationsdiagramme die Winkelhalbierenden aufgenommen als Anhalt für Datenübereinstimmung. Der zweite Teil der Darstellung zeigt die Datenpaare gegen ihren Mittelwert. Es wurden ebenso das arithmetische Mittel der Differenzen sowie deren Standardabweichung dargestellt. Die Daten wurden gruppiert betrachtet nach der in die Omega[®]-Berechnung einfließenden Anzahl magnetischer Kanäle.

Als Erstes wurden den in den Philips[®]-Rohdaten visuell bestimmten QRS-Komplexen die von Omega[®] aus den drei signalstärksten fetalen Kanälen errechneten gegenübergestellt (siehe Abb. 5-11).

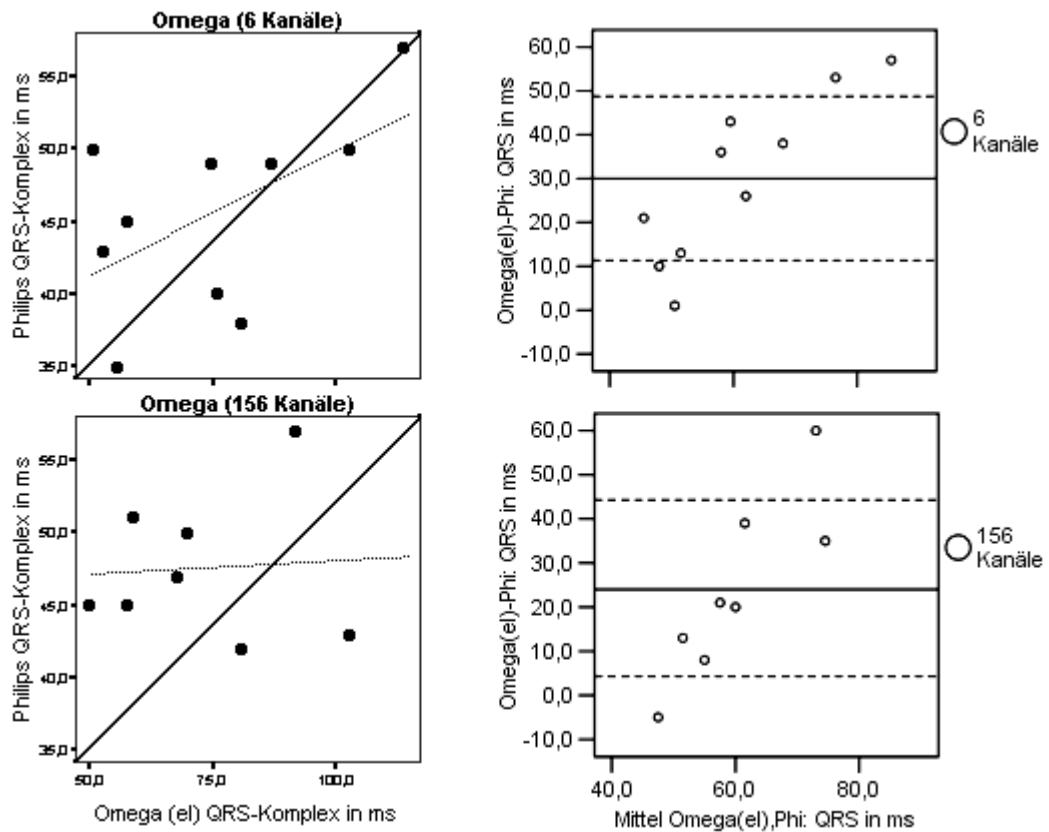


Abbildung 5-11 QRS-Komplex: links: Korrelation visuell bestimmter Werte nach Mittelung der drei Signalstärksten Omega[®]-Kanäle (el) gegenüber den zugehörigen Philips[®]-Daten, (—): Winkelhalbierende, (---): Regressionsgeraden; rechts: Differenz der Omega[®]-Werte minus Philips[®] (Phi), (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Es zeigten sich die von der Software berechneten Werte signifikant größer als die visuell bestimmten. Die von SPSS 12.0.1[®] ausgegebene Korrelation der Datenpaare ist nur sehr gering ausgeprägt. Auch findet sich eine weite Wertestreuung ohne darstellbaren Bezug zur Winkelhalbierenden des Diagramms. In der Veranschaulichung der Differenzen besteht eine Tendenz, dass die QRS-Komplexe im Mittel den Philips[®]-Referenzen näher sind, wenn die signalstärksten Kanäle von Omega[®] aus allen 156 magnetischen Kanälen anstatt aus sechs ausgewählt werden konnten. Die Standardabweichungen der QRS-Differenzen dieser drei Auswahlkanäle zeigten sich in vergleichbaren Größenordnungen unabhängig der zugrunde liegenden Gesamtkanalzahl.

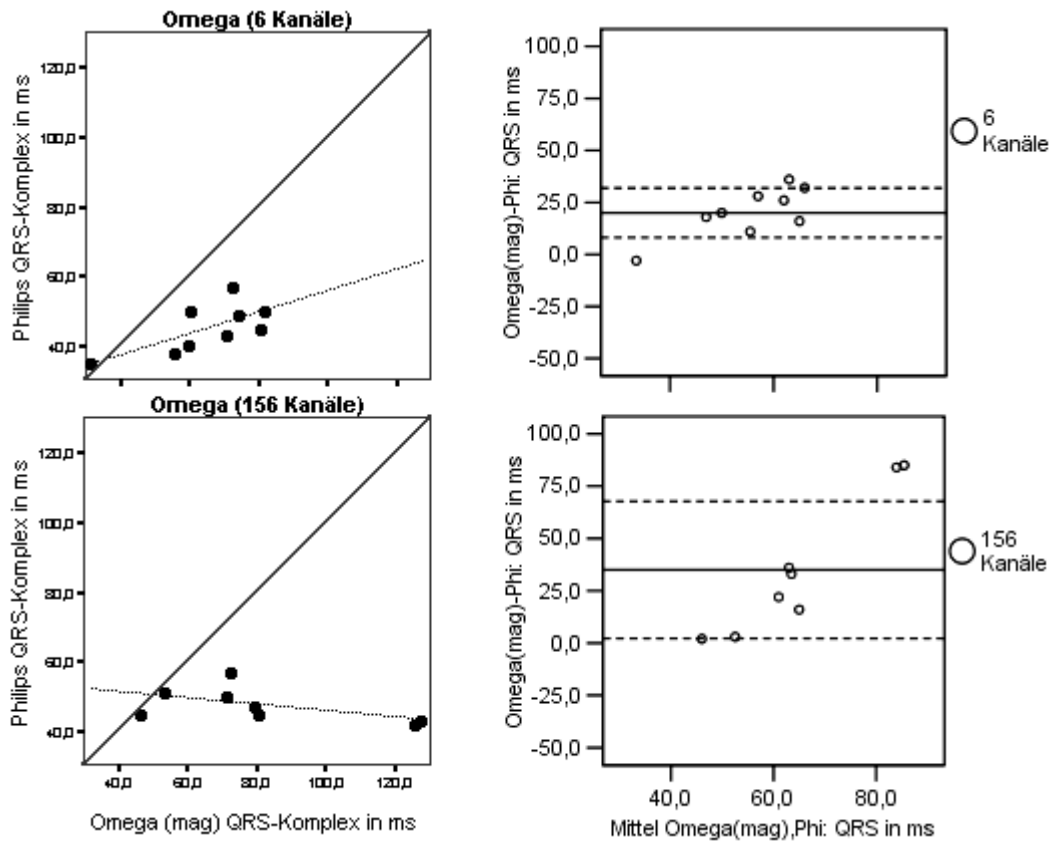


Abbildung 5-12 QRS-Dauer: links: Korrelation visueller bestimmter Werte nach Mittelung von 6 bzw. 156 Omega[®]-Kanäle (mag) zu den entsprechenden Philips[®]-Daten, (—): Winkelhalbierende, (---): Regressionsgeraden; rechts: Differenz aus Omega[®]-Werte und Philips[®] (Phi), (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Auch bei der Einbeziehung aller der Berechnung zur Verfügung stehenden Kanäle (sechs bzw. 156) bestanden signifikante Unterschiede in der QRS-Bestimmung mittels der Software Omega[®] gegenüber der visuellen Ausmessung im Philips[®] (Abb. 5-12). Omega[®] lieferte dabei größere Werte. Gegenüber der QRS-Berechnung aus den drei signalstärksten Kanälen bestanden bei Einbeziehung aller zur Verfügung stehenden Magnetkanäle stärkere Korrelationen zu den entsprechenden visuellen Bestimmungen. Dennoch zeigte sich kein Bezug zu besagter Winkelhalbierenden. Bezüglich der mittleren Differenzen zu den Philips[®]-Daten lässt sich feststellen, dass diese geringer ausfielen, wenn QRS-Komplexe aus insgesamt sechs ausgewählten magnetischen Kanälen bestimmt wurden anstelle aus allen 156. Zudem streuten die Differenzbestimmungen in der 6-Kanal-Gruppe in geringerem Umfang.

Allgemein konnte eine deutlich höhere absolute Streubreite bei den von Omega[®] bestimmten QRS-Komplexen gegenüber denen des Philips[®]-Systems festgestellt werden: Die von Omega[®] errechneten Werte in Bezug auf die drei stärksten fetalen Kanäle waren gleichmäßig über einen Bereich von 50 bis 103 ms QRS-Dauer verteilt. Die Datenspannbreite betrug demnach 53 ms. Bei der Einbeziehung aller magnetischen Kanäle war die Streuung mit einem

Bereich von hauptsächlich 47 bis 83 ms QRS-Dauer insgesamt kleiner (Spannbreite 36 ms). Im Philips®-System betrug die Spannbreite der QRS-Längen ca.18 ms (minimale QRS-Dauer 35ms, maximale QRS-Dauer 53 ms).

Im Folgenden sind die von Omega® errechneten Werte für die QRS-Dauer den visuell bestimmten Daten des ARGOS 200® gegenübergestellt. Dabei erfolgte die manuelle Ausmessung im von Omega® dargestellten Average der Signale. Die resultierenden Ergebnisse wurden in den Abbildungen 5-13 und 14 graphisch verdeutlicht. Es erfolgte auch hier eine separate Betrachtung der Daten, je nachdem, ob sechs oder 156 magnetische Kanäle in die Auswertung einbezogen wurden.

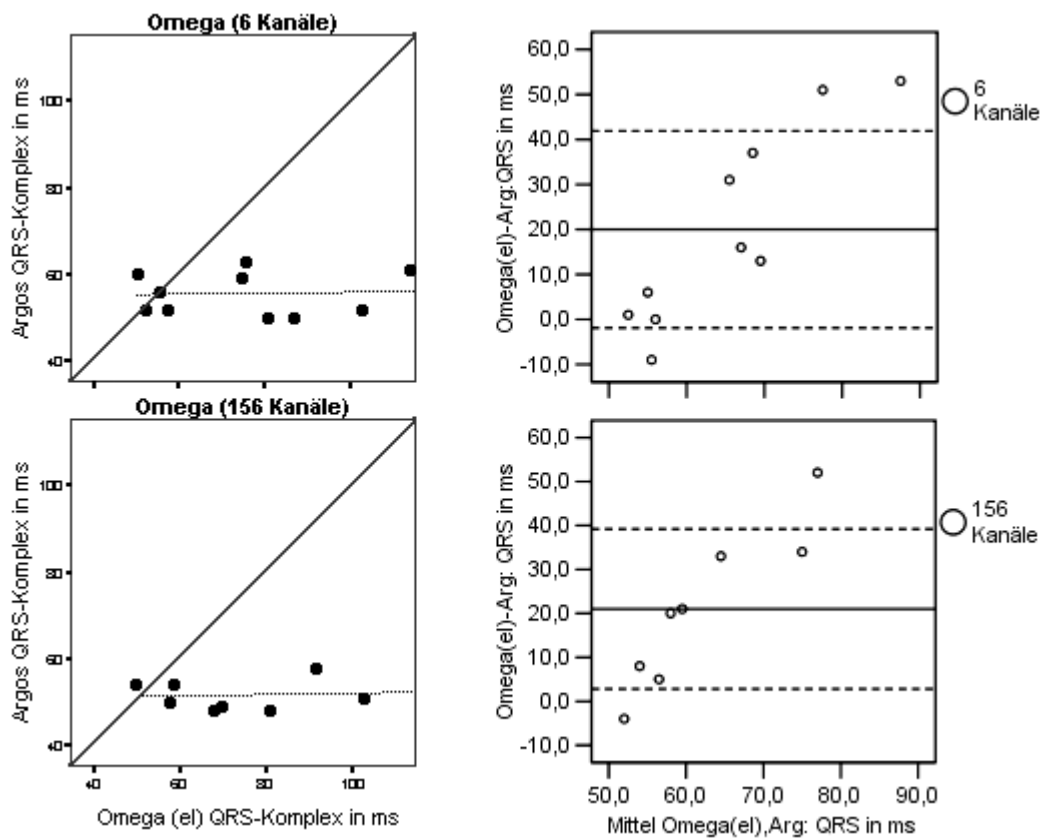


Abbildung 5-13 QRS-Komplex: links: Korrelation visuell bestimmter Werte nach Mittelung der drei Signalstärksten Omega®-Kanäle (el) gegenüber den zugehörigen ARGOS 200®-Daten nach Umgehung von Omega®, (—): Winkelhalbierende, (---): Regressionsgeraden; rechts: Differenz der Werte unter Omega® minus ARGOS 200® (Arg) ohne Omega®, (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

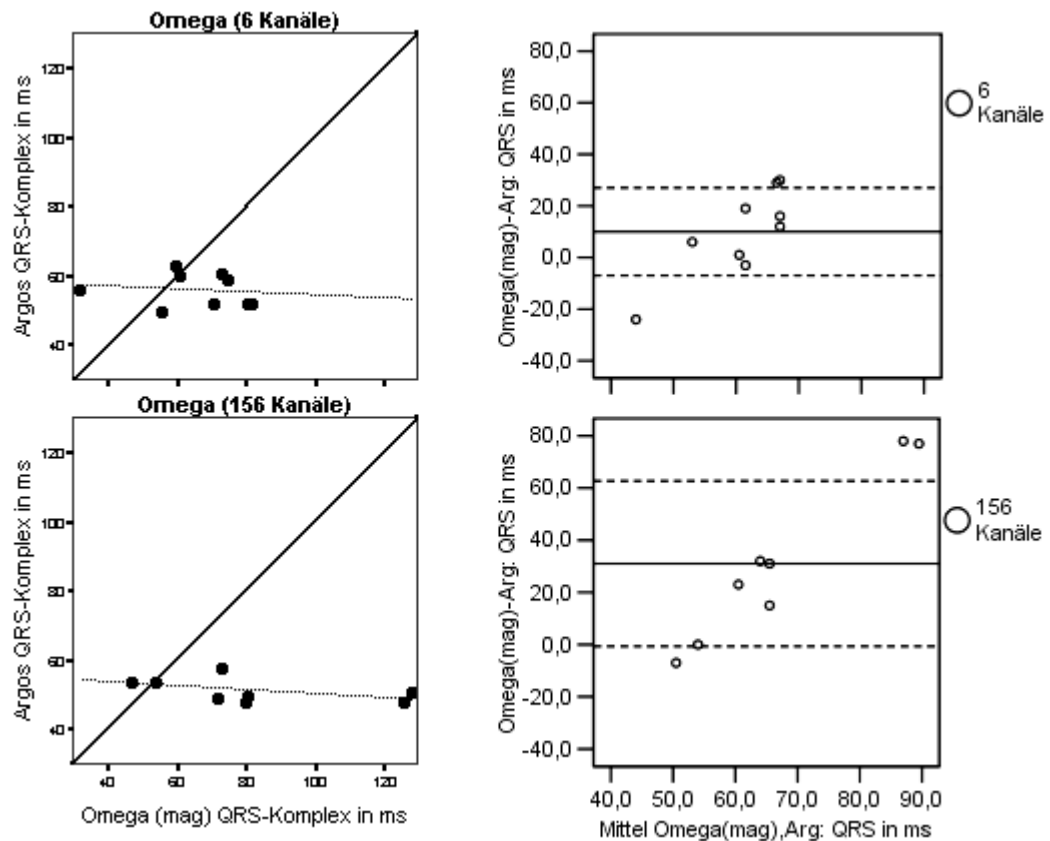


Abbildung 5-14 QRS-Komplex: links: Korrelation visueller bestimmter Werte nach Mittelung von 6 bzw. 156 magnetischen Omega[®]-Kanäle (mag) gegenüber den zugehörigen ARGOS 200[®]-Daten nach Umgehung von Omega[®], (-): Winkelhalbierende, (---): Regressionsgeraden; rechts: Differenz der Werte unter Omega[®] minus ARGOS 200[®] (Arg) ohne Omega[®], (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Ebenso wie gegenüber den Philips[®]-Referenzen zeigten die von der Software errechneten QRS-Längen keine relevante Übereinstimmung zu den visuell bestimmten ARGOS 200[®]-Daten. Auch in dieser Untersuchung wurde eine größere absolute Datenstreuung auf Seiten der durch die Software berechneten QRS-Komplexe im Vergleich zu den manuell ermittelten deutlich (vergleiche dazu die Abbildungen 5-13 und 14 links). Die mittleren Differenzen der Datenpaare fielen gegenüber der visuellen Bestimmung im ARGOS 200[®] etwas geringer aus als gegenüber der Ausmessung im Philips[®]. In der Folge zeigten sich die Differenzen - Omega[®] versus visuelle ARGOS 200[®]-Bestimmung - bisweilen unterhalb der Signifikanzgrenze. Nur für die QRS-Längen bei den stärksten aus 156 magnetischen Kanälen konnten signifikant größer errechnete Werte statistisch gesichert werden. Für die übrigen Gruppen bestätigte sich zumindest eine deutliche Tendenz zu von Omega[®] länger ausgewiesenen QRS-Komplexen (Abbildungen 5-13 und 14 rechts).

In Bezug auf die Bestimmung des QRS-Komplexes lässt sich zusammenfassen, dass dieser Parameter durch Verwendung der Software Omega[®] größer bestimmt wird als in den Philips[®]-Referenzen. Innerhalb des ARGOS 200[®] verringern sich die Differenzen zwischen errechneten und visuell bestimmten Werten bis unter die Signifikanzgrenze.

Bei der Gegenüberstellung der T-Wellen-Enden war nur ein Vergleich zwischen Omega[®] und manueller Auswertung im ARGOS 200[®] sinnvoll, da hier das gleiche Average-Bild mit entsprechender Zeitachse zugrunde lag. In Tabelle 5-5 wurden die mittleren absoluten Werte sowie die mittleren Datenpaardifferenzen mit ihren Standardabweichungen zusammengefasst.

Tabelle 5-5 Bestimmung des T-Wellen-Endes nach Mittelung unter Omega[®] als Absolutwerte und Datenpaardifferenzen

	6 ausgewertete Kanäle			156 ausgewertete Kanäle		
	N	mean in ms	SD in ms	N	mean in ms	SD in ms
Argos T-Ende	10	447	35,1	8	460	14,5
Omega T-Ende	9	609	79,7	8	429	78,9
Omega-T-Ende minus Arg-T-Ende	9	168	77,3	8	-31	72,8

Argos: visuelle Bestimmung, Omega: automatische Berechnung;

N: Anzahl, mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Auffällig ist die starke Streuung - mit dem Resultat einer großen Standardabweichung von fast 80 ms - bei der Bestimmung des Endpunktes der T-Welle durch die Software Omega[®]. Diese waren unabhängig der ausgewerteten Kanalanzahl. Demgegenüber wurden die manuell festgesetzten Zeitpunkte mit einer Standardabweichung von nur 35 ms (in der 6-Kanal-Auswertung) bzw. 14,5 ms (156-Kanal-Auswertung) bestimmt. Weiterhin bemerkenswert ist die Beobachtung, dass die visuell im Average von sowohl sechs als auch von 156 magnetischen Kanälen ausgemessenen T-Enden ähnliche absolute Werte aufwiesen, wohingegen große Differenzen in der automatischen Bestimmung des T-Wellen-Endes in Abhängigkeit von der ausgewerteten Kanalzahl bestanden. Dies ist auch in Abbildung 5-15 verdeutlicht: Standen der Software maximal sechs magnetische Kanäle zur Verfügung, so wurde das Ende der T-Welle signifikant später als in der optischen Erfassung angegeben. Die Bestimmung des T-Endes bei Nutzung aller 156 magnetischen Kanäle lag dagegen in einem Bereich nahe der manuellen Ausmessung, so dass keine signifikanten Differenzen bestanden. In der Tendenz endete die T-Welle in der Softwareberechnung hier sogar eher als dies bei der visuellen Auswertung der Fall war.

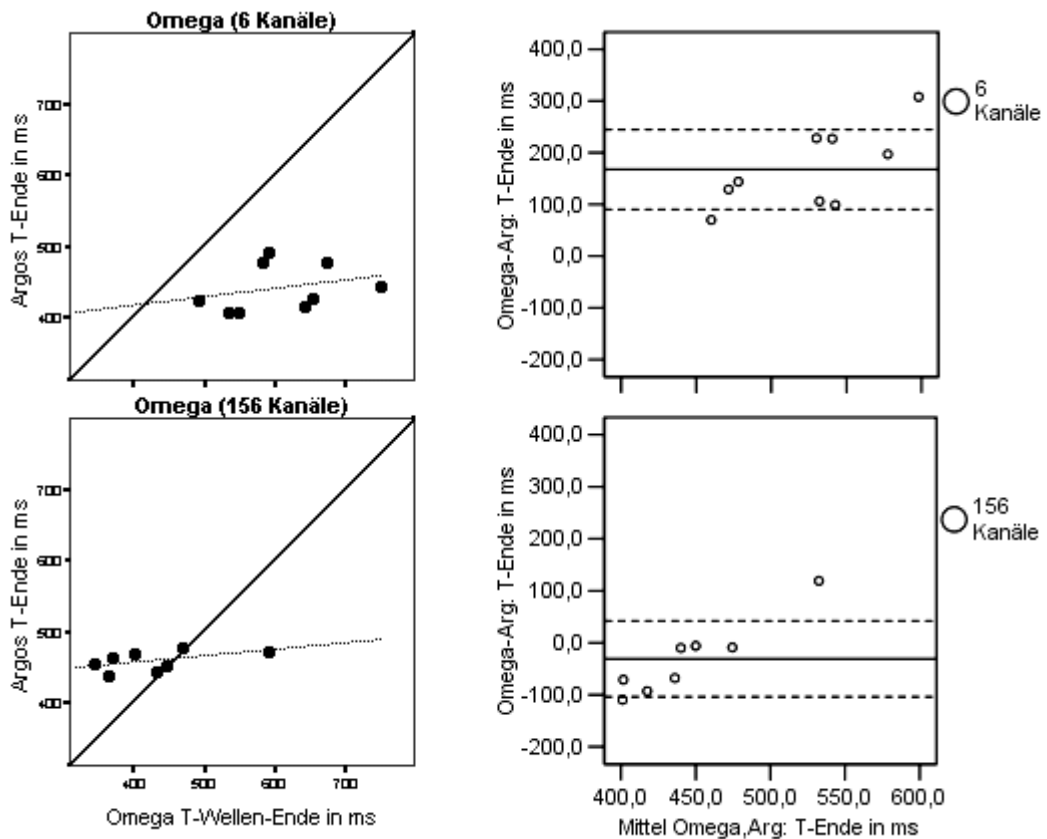


Abbildung 5-15 T-Wellen-Ende: links: Korrelation automatischer Berechnung (Omega) und visueller Bestimmung (Argos), (—): Winkelhalbierende, (···): Regressionsgeraden; rechts: Differenz aus Omega[®] minus ARGOS 200[®] (Arg), (—): mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

5.3 Parameter der Herzfrequenzvariabilität

5.3.1 Reliabilität der Messdaten

In dieser Arbeit bildete die Grundlage für die Zusammenstellung von Datenpaaren ein optisch ähnlich erscheinender Verlauf des Herzfrequenzmusters. Zunächst war es daher wichtig, den Einfluss der Zeitreihenauswahl auf die Streuung der Variabilitätsparameter unabhängig etwaiger Intersystemdifferenzen zu prüfen. Dazu wurden intraindividuelle Datenpaare (Messungen des gleichen Kindes in differenten Schwangerschaftswochen) interindividuellen Datenpaaren (Messungen verschiedenen Kindern in differenten Schwangerschaftswochen) gegenübergestellt. Die dabei betrachteten Zeitreihen entstammten Daten des gleichen Mess-Systems, waren von gleicher Länge mit nahezu identischen Frequenzverläufen. Es resultiert folgende Konstellation: Die Untersuchung war auf das System Philips[®] beschränkt, da sich nur hier ausreichend Zeitreihen entsprechend den oben genannten Kriterien gruppieren ließen.

Es wurden von zwei Feten je zwei intraindividuelle Zeitreihen aus verschiedenen Schwangerschaftswochen ausgewählt. Die interindividuelle Vergleichsgruppe für jeden Fet bildeten drei Zeitreihen mit optisch ähnlichem Frequenzmuster aus dem Datenpool der im Rahmen dieser Arbeit aufgezeichneten Daten. Eine graphische Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der untersuchten Parameter SDNN (Langzeitvariabilität) sowie RMSSD und pNN5 (Kurzzeitvariabilität) zeigt Abb. 5-16:

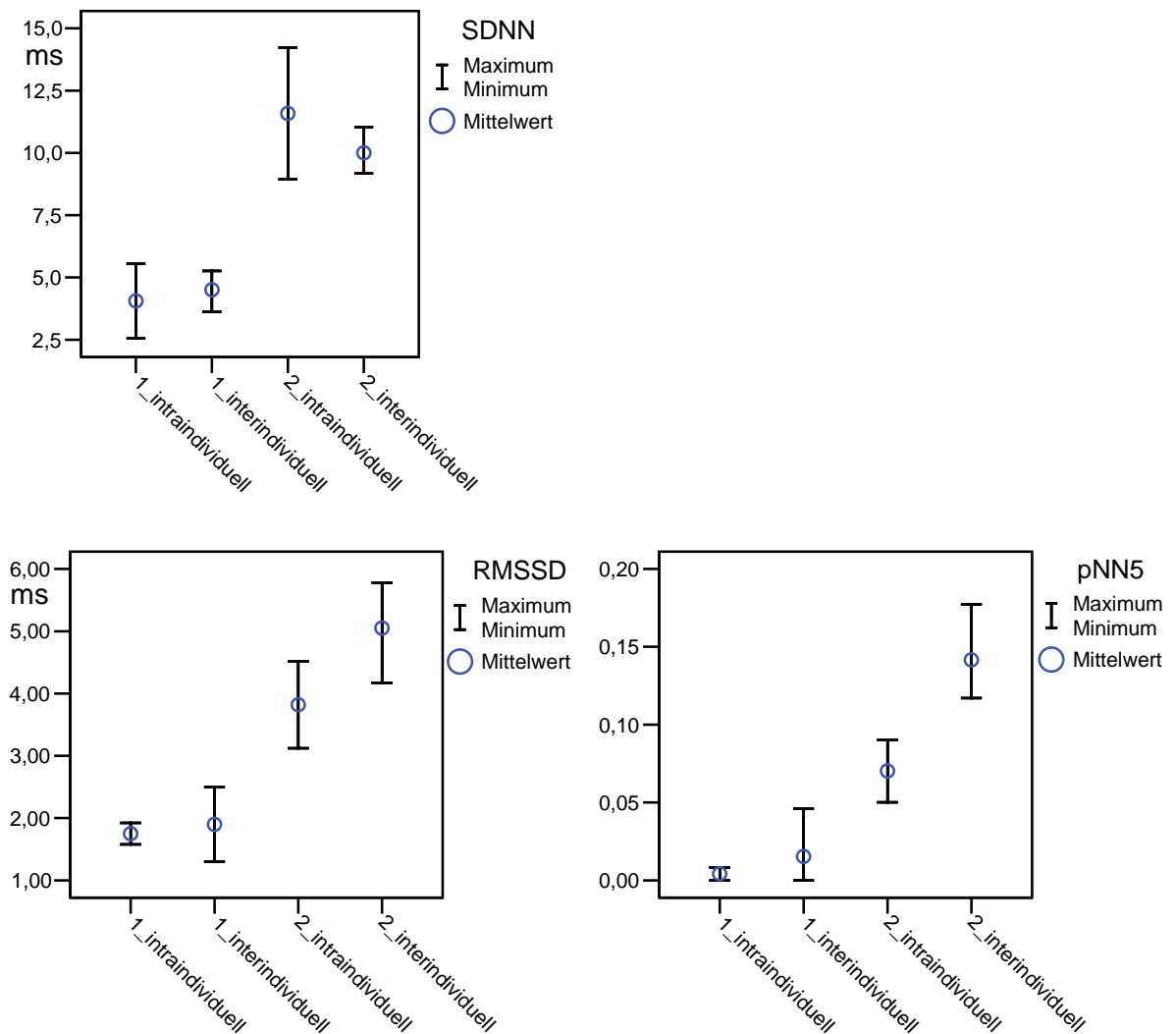


Abbildung 5-16 intraindividuelles Verhalten von SD, RMSSD, pNN5 bei Fet 1 und 2 gegen interindividuelle Daten mit optisch gleichem State und gleicher Zeitreihenlänge

Fet 1 mit den zugeordneten interindividuellen Zeitreihen weist einen niederen Aktivitätszustand auf als die Datengruppe um Fet 2, was auch gut an den absoluten SDNN der beiden Feten deutlich wird.

Wenn ein optisch vergleichbarer Aktivitätszustand des Feten untersucht wird, zeigt die Standardabweichung SDNN für gleiche und für verschiedene Feten keine signifikanten

Unterschiede. Die SDNN des interindividuellen Datensatzes streute dabei in geringerem Umfang. Ursache war ein größerer zur Verfügung stehender Datenpool und dementsprechend die Möglichkeit für eine präzisere Auswahl vergleichbarer fetaler States. Auch bei der RMSSD als Parameter der Kurzzeitvariabilität konnte kein signifikanter Unterschied in der Gegenüberstellung intraindividuell versus interindividuell festgestellt werden. Die RMSSD wies beim Vergleich interindividueller Daten allerdings eine größere Streubreite auf. Es bestand demnach die Gefahr einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der Kurzzeitvariabilität für den Systemvergleich, wenn dieser auf interindividuelle Daten basiert. In Bezug auf Ergebnisse in der Literatur über die Entwicklung der Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne sowie der Komplexitätsmaße scheint ein intraindividueller Vergleich der Magnetometer-Systeme ebenfalls vorteilhaft (Leeuwen et al. 2003, Leeuwen et al. 1999). In der Konsequenz dieser Voruntersuchung wurden für den Systemvergleich der Variabilitätsparameter intraindividuelle Datenpaare mit optisch vergleichbaren Frequenzmustern zugeordnet.

5.3.2 Intersystemvergleich der Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Die Tabelle 5-6 zeigt eine Zusammenfassung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Variabilitätsparameter, wie sie aus Daten der Systeme Philips® und ARGOS 200® ermittelt wurden. Wie bereits aufgeführt, korrelierten die Zeitreihen dann, wenn sie als Voraussetzung für den in dieser Arbeit angewandten Vergleich vom gleichen Individuum am selben Tag in beiden Systemen aufgezeichnet worden waren und wenn sie visuell einem gleichen State zugeordnet werden konnten. Daraus resultierend waren für beide Systeme korrelierende Parameterwerte zu erwarten. Die genannte Tabelle 5-6 bestätigte nur zum Teil diesen Sachverhalt: Es fanden sich zumeist ähnliche Verteilungen von Mittelwert und Standardabweichung der untersuchten Parameter in beiden Systemen. Es fiel auf, dass der High-Frequency-Bereich im ARGOS 200®-System tendenziell stärker vertreten war als im Philips®-System.

Tabelle 5-6 Herzfrequenzvariabilität: mittlere Absolutwerte des Systems Philips®

	N	mean	SD
SDNN in ms	12	9,3	3,8
RMSSD in ms	12	4,0	2,0
pNN5	12	,1	,1
ln LF in ms*s	12	2,7	1,4
ln HF in ms*s	12	,6	1,7
TI-Area	12	4,3	1,3
TI-init-Abfall	12	,4	,1

N: Anzahl der Zeitreihen, mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 5-7 Herzfrequenzvariabilität: mittlere Absolutwerte des Systems ARGOS 200®

	N	mean	SD
SDNN in ms	12	9,5	4,2
RMSSD in ms	12	4,3	1,3
pNN5	12	,2	,1
ln LF in ms*s	12	2,9	1,0
ln HF in ms*s	12	1,0	,8
TI-Area	12	4,4	1,8
TI-init-Abfall	12	,4	,1

N: Anzahl der Zeitreihen, mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung

In Tabelle 5-7 wurden die Parameter-Differenzen zwischen den Systemen der ausgewählten Zeitreihen zusammengefasst. Signifikante Unterschiede waren nicht darstellbar. Jedoch zeigten sich für fast alle untersuchten Parameter tendenziell höhere Werte auf Seiten des ARGOS 200®-System.

Tabelle 5-8 Herzfrequenzvariabilität: Differenz der Werte des Systems Philips® minus ARGOS 200®

	N	mean	SD
SDNN in ms	12	-,2	2,1
RMSSD in ms	12	-,4	1,3
pNN5	12	,0	,1
ln LF in ms*s	12	-,1	,9
ln HF in ms*s	12	-,4	1,3
TI-Area	12	-,1	1,7
TI-init-Abfall	12	,0	,1

N: Anzahl der Zeitreihen, mean: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die folgende Tabelle 5-8 zeigt das Verhältnis der Standardabweichung der Wertepaardifferenzen zum durchschnittlichen Mittelwert dieser Wertepaare. Je kleiner dabei das Verhältnis war, desto aussagekräftiger waren die Angaben der Intersystemdifferenzen. Es wurde deutlich, dass bei den Parametern der pNN5 und besonders der logarithmierten High Frequency (ln HF) derartige Aussagen über Intersystem-Differenzen nur eingeschränkt möglich waren.

Tabelle 5-9 Beziehung der Standardabweichungen der Datendifferenzen zu den mittleren Absolutwerten

	N	mean aus den Mittelwerten der Phi-ARG-Paare	SD der Phi-ARG-Differenzen	Betrag aus SD/mean
SDNN in ms	12	9,4	2,1	,2
RMSSD in ms	12	4,2	1,3	,3
pNN5	12	,1	,1	1,0
ln LF in ms*s	12	2,8	,9	,3
ln HF in ms*s	12	,8	1,3	1,6
TI-Area	12	4,3	1,7	,4
TI-init-Abfall	12	,4	,1	,2

N: Anzahl der Datenpaare, **mean:** Mittelwert, **SD:** Standardabweichung,

Phi: System Philips®, **ARG:** System ARGOS 200®

In den Abbildungen 5-17 bis 24 sind die intersystemischen Korrelationen der einzelnen Parameter dargestellt, inklusive der Winkelhalbierenden als Übereinstimmungsmaß. Ebenso sind die Differenzen der Philips®-Werte abzüglich der des ARGOS 200® mit mittlerer Differenz und Standardabweichungen graphisch verdeutlicht. Es überwogen die Aktivitätszustände, welche in etwa dem F1-State nach Nijhuis zugeordnet werden können (Nijhuis et al. 1982). Dies äußerte sich an den Werten der SDNN als globaler Variabilitätsparameter der Zeitdomäne. Diese lag zwischen Absolutwerten von vier und 12 ms, was eine Oszillation um den Basalwert von maximal ± 12 bedeutete und somit besagten F1-State zugeordnet werden konnte.

Die SDNN (Abb. 5-17) zeigte dabei eine gute Korrelation zwischen beiden Systemen. Die Daten zeigten eine gute Intersystemübereinstimmung mit Gruppierung um die Winkelhalbierende. Die Differenzen zusammengehöriger Datenpaare streuten nur in geringem Umfang um ein Mittel nahe null.

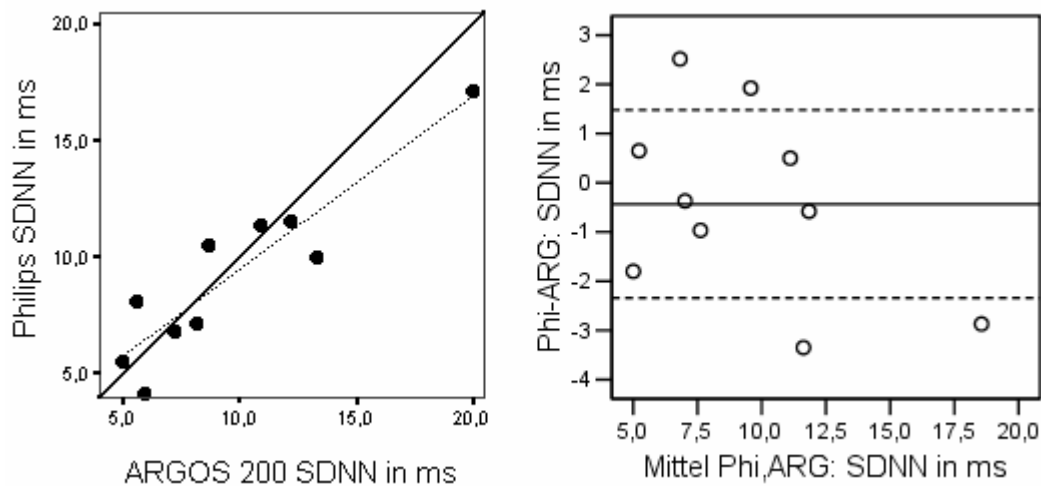


Abbildung 5-17 SDNN: links: Korrelation beider Systeme, (—): Winkelhalbierende, (---): Regression; rechts: Differenz aus Philips® (Φ) minus ARGOS 200® (ARG), (—): mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Die RMSSD (Abb. 5-18) als Kurzzeitvariabilitätsparameter der Zeitdomäne zeigte gleichfalls eine optimale Korrelation zwischen beiden Systemen. Die Korrelationsgerade fiel hier mit der Winkelhalbierenden zusammen. In der Darstellung der Differenzen deutete sich eine geringe Tendenz zu höheren RMSSD-Werten auf Seiten des ARGOS 200® an.

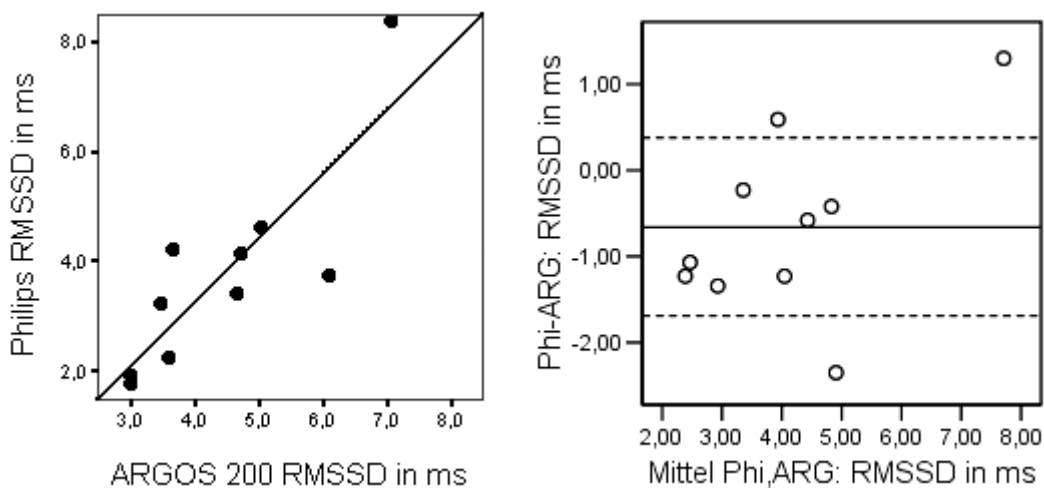


Abbildung 5-18 RMSSD: links: Korrelation beider Systeme, (—): Winkelhalbierende, (---): Regression; rechts: Differenz aus Philips® (Φ) minus ARGOS 200® (ARG), (—): mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Als weiterer Parameter der Kurzzeitvariabilität wurde die pNN5 dargestellt (Abb. 5-19). Hier zeigte sich eine Korrelationsgerade mit andeutungsweise parallelem Verlauf zur Winkelhalbierenden. Dem entsprechend wurden die Differenzen zu Gunsten höherer Werte im ARGOS 200[®] dargestellt, grenzwertig zu statistisch gesicherter Signifikanz. Jedoch bestand eine relativ große Streuung der Differenzwerte in Bezug auf die absolute mittlere pNN5: Die Standardabweichung der pNN5-Differenzangaben lag in der Größenordnung von 50 % der mittleren pNN5.

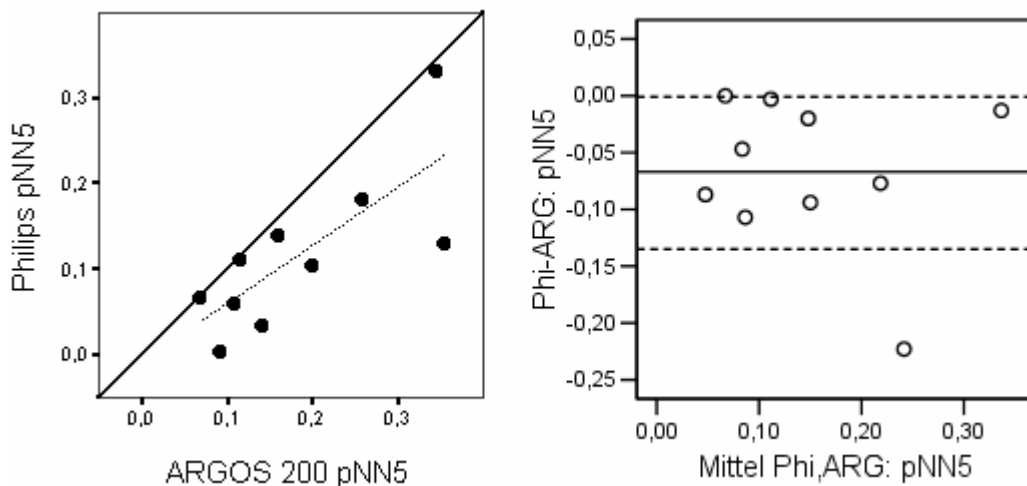


Abbildung 5-19 pNN5: links: Korrelation beider Systeme, (—): Winkelhalbierende, (---): Regression; rechts: Differenz aus Philips[®] (Phi) minus ARGOS 200[®] (ARG), (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

In dieser Arbeit untersuchte Vertreter der Frequenzdomäne waren die spektralen Leistungen im Bereich der Low Frequency und der High Frequency. Um diese Parameter für die weiteren Untersuchungen in eine Normalverteilungsfunktion (Prüfung mit Kolmogoroff-Smirnov-Test) zu überführen, wurden die natürlichen Logarithmen (ln) bestimmt.

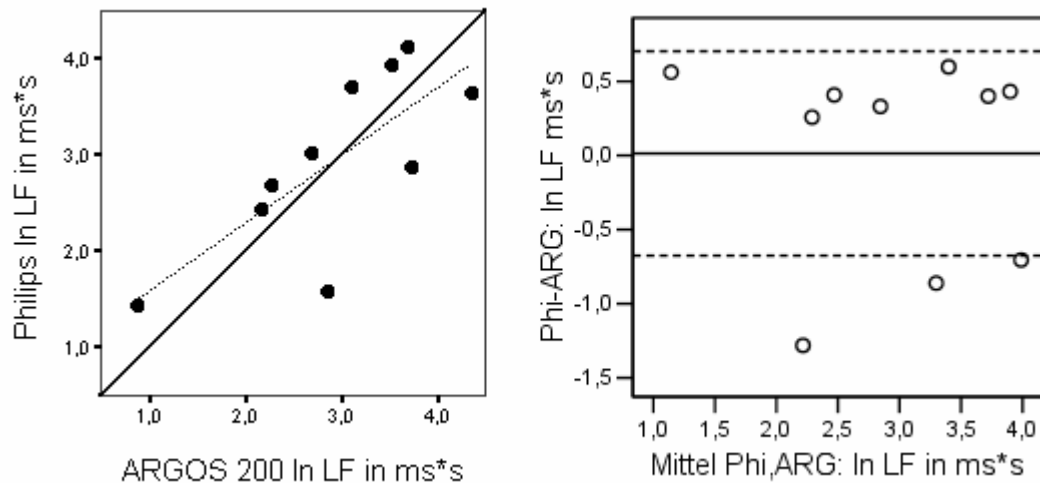


Abbildung 5-20 ln LF: links: Korrelation beider Systeme, (—): Winkelhalbierende, (---): Regression; rechts: Differenz aus Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (ARG), (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Die ln LF (Abb. 5-20) zeigte eine akzeptable Intersystem-Korrelation. Die Daten streuten in einem schmalen Bereich um die Winkelhalbierende.

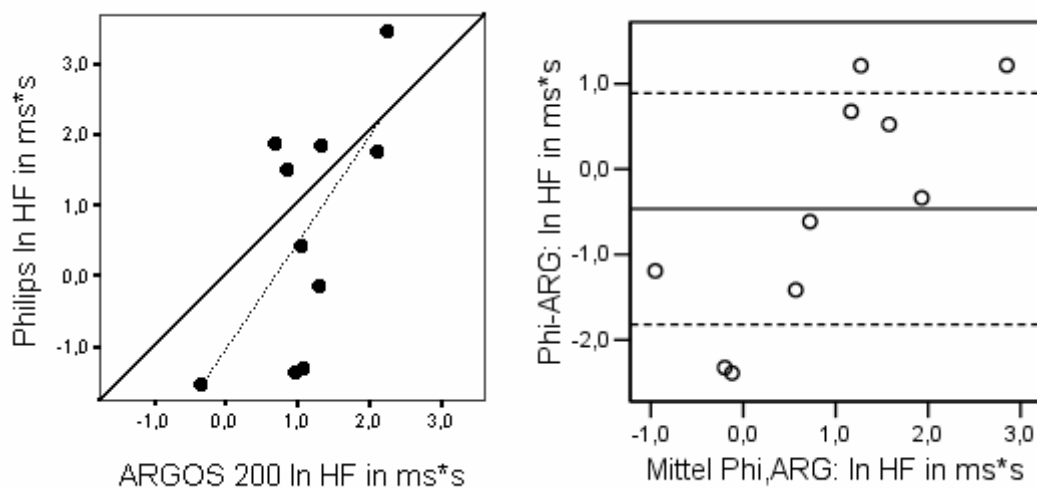


Abbildung 5-21 ln HF: links: Korrelation beider Systeme, (—): Winkelhalbierende, (---): Regression; rechts: Differenz aus Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (ARG), (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Aus dem Bereich der Frequenzdomäne spiegelt die HF die Kurzzeitvariabilität wieder. Für die natürlichen Logarithmen wurde zwar eine Korrelation angegeben, diese zeigte keinen Bezug zur Winkelhalbierenden (Abb 5-21). Signifikante Differenzen konnten nicht verifiziert werden. Jedoch war die Standardabweichung der Intersystemdifferenzen um das 1,6fache größer als das durchschnittliche Mittel der Wertepaare.

Ergänzend wurden daher die absoluten Häufigkeiten der erhaltenen spektralen Leistungen im HF-Bereich in Abb. 5-22 graphisch dargestellt. Deutlich erkennbar wird eine größere Streubreite bei den durch das Philips®-System bestimmten Werten. Dabei ist bei einem überwiegenden Teil der Daten der HF-Anteil des Spektrums in nur sehr geringem Maße vertreten. Beim ARGOS 200®-System konzentrieren sich die Daten auf eine spektrale Leistung der HF um 3,0 ms² mit einer geringeren Standardabweichung als im Philips®.

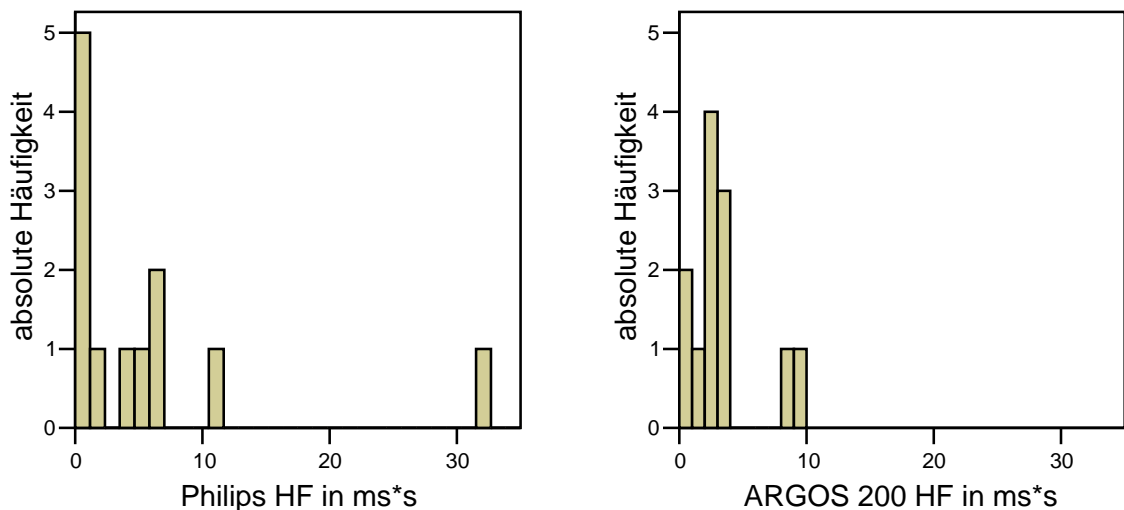


Abbildung 5-22 absolute Häufigkeiten der spektralen Leistung im High-Frequency-Bereich (HF) bei den für diese Arbeit ausgewerteten Zeitreihen

Die Transinformation (TI) als Komplexitätsmaß wurde anhand der Parameter TI-Area und TI-initialer Abfall untersucht (Abb. 5-23 und 24).

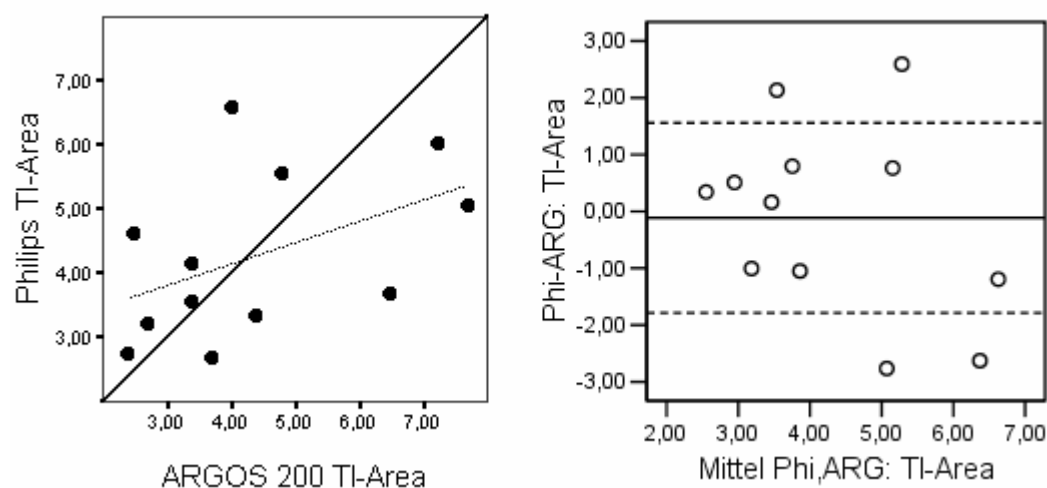


Abbildung 5-23 TI-Area links: Korrelation beider Systeme, (—): Winkelhalbierende, (---): Regression; rechts: Differenz aus Philips® (Phi) minus ARGOS 200® (ARG), (—):mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

Die TI-Area ist ein Ausdruck der Gesamtvariabilität. Die Daten streuten etwas deutlicher als die zuvor beschriebenen globalen Variabilitätsparameter. Allerdings ist visuell in Abbildung 5-23 links ein Bezug zur Winkelhalbierenden erkennbar, auch wenn die von SPSS 12.0.1[®] errechnete Korrelationsgerade davon abweicht. Entsprechend streuen in der Darstellung der System-Differenzen die Werte gleichmäßig um eine mittlere Differenz von nahezu null.

Das Komplexitätsmaß TI-init. Abfall ist ein Marker der Kurzzeitvariabilität im Hinblick auf die Vorhersagbarkeit des nächsten Herzschlags. Aufgrund der hohen Streuung (Abb. 5-24 links) konnte keine Übereinstimmung zwischen den Messplätzen festgestellt werden. In der Darstellung der Wertedifferenzen tendiert das ARGOS 200[®]-System zu höheren Werten. Signifikante Unterschiede existierten nicht.

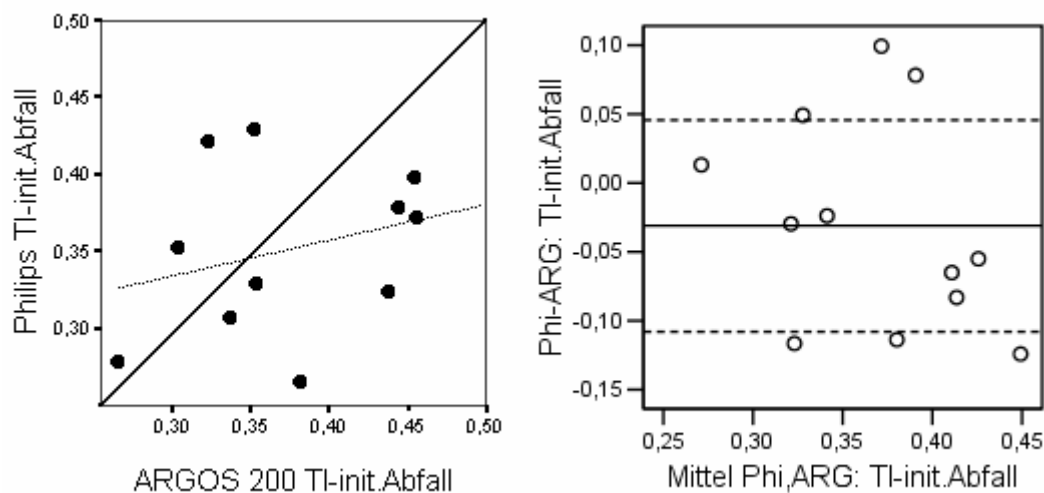


Abbildung 5-24 TI-init. Abfall: links: Korrelation beider Systeme, (—): Winkelhalbierende, (---): Regression; rechts: Differenz aus Philips[®] (Phi) minus ARGOS 200[®] (ARG), (—): mittlere Differenz, (---): Standardabweichung

6 Diskussion der Ergebnisse

6.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Zusammengehörige Datenpaare basierten auf zeitlich unmittelbar folgenden Messungen einer Probandin beider Mess-Einheiten. Systematische Abweichungen der Wertepaare konnten dadurch in Bezug auf Gestationsalter, fetalen Reifegrad, Gesundheitszustand und Geschlecht ausgeschlossen werden. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Daten wurden persönlich ausgewertet. Eine mögliche Ergebnisbeeinflussung auf Grundlage verschiedener Untersucher konnte so vermieden werden. Zwei Datensätze stammten von Probandinnen, bei denen sich eine fetale Arrhythmie zeigte. Bei der Betrachtung der Herzzeitparameter lagen diese Datensätze mit ihren Werten im Mittel der übrigen Messungen. Dies war zum einen in den hohen Übereinstimmungskriterien der Signale zum Template begründet. Es resultierte ein Filtereffekt, der morphologisch zu stark vom Template abweichende PQRST-Komplexe von der Ausmessung ausschloss. Da bei den beiden arrhythmischen Datensätzen die Signalanzahl für das Average dem Mittel der übrigen Datensätze entsprach, kann davon ausgegangen werden, dass die Arrhythmien der betroffenen Feten nicht mit relevanten morphologischen Abweichungen der PQRST-Komplexe einher gingen. Somit konnten diese Daten in die Betrachtungen der Herzzeitintervalle ohne das Risiko eines zusätzlichen Fehlers eingebunden werden. Für die Auswertung der Herzfrequenzvariabilität wurden diese beiden Messungen jedoch primär ausgeschlossen. Denn aufgrund der Arrhythmischen Episoden war keine ausreichende Zeitreihe zusammenhängender NN-Intervall-Differenzen gewährleistet. Zudem bedeutet eine Arrhythmie als ein irreguläres Ereignis von vorn herein eine Störgröße des Intersystemvergleiches, bei dem eine Reproduzierbarkeit von Ergebnissen geprüft werden soll.

Insgesamt muss die stark eingeschränkte Anzahl der zur Verfügung stehenden Daten als ein Problem gesehen werden. So sollte nach Altman für eine optimale Aussagefähigkeit der graphischen Darstellungen eine Mindestdatenmenge von 50 Werten vorliegen, Andernfalls ist mit zu weit gefassten Konfidenzintervallen zu rechnen (Altman 1996). Um einen aus diesem Umstand resultierenden Fehler so gering wie möglich zu halten, wurden die dargestellten Differenzen auf Basis der ersten Standardabweichung (68 %-Konfidenzintervall) - anstelle der von Altman verwendeten zweiten Standardabweichung - auf Signifikanz hin geprüft.

6.2 Diskussion der Herzzeitparameter

Wurden die Rohdaten - ohne nachträgliche Aufbereitung durch die Software Omega[®] oder den Einsatz zusätzlicher Filter - beider Systeme gegenüber gestellt, so waren keine signifikanten Differenzen der Wertepaare nachweisbar. Auch die Standardabweichungen der Mittelwerte zusammengehöriger Datenpaare zeigen keine signifikanten Unterschiede. Demnach kann von vergleichbaren absoluten Werten mit korrelierender Streuung ausgegangen werden. Die von van Leeuwen (Leeuwen et al. 2004b) dargestellten Differenzen der Längen von Herzzeitparametern zwischen Magnetometer (in dieser Arbeit ist dies der ARGOS 200[®]) und Gradiometer (in dieser Arbeit ist dies der Philips[®]) konnten nicht reproduziert werden. Auch bestätigte sich nicht der Trend zu einer Abhängigkeit der Parametergröße von der Anzahl der ausgewerteten Kanäle – sowohl in den Rohdaten als auch in den von der Software bearbeiteten. Dies könnte in der Einbeziehung der Referenz-SQUIDS bei der Datenaufzeichnung des ARGOS 200[®]-Systems begründet sein. In der Folge kann bei der Betrachtung der Rohdaten von in beiden Systemen identisch bestimmbar Herzzeitparametern ausgegangen werden. Zu beachten ist, dass alle Daten einheitlich im Butterfly-Plot ausgewertet wurden, da eine Einzelkanalauswertung für die Signalmittelung unter Omega[®] nicht zur Verfügung stand. Es könnten demnach potentielle Differenzen weniger deutlich zum Tragen gekommen sein. Jedoch werden in der Arbeitsgruppe Biomagnetismus Jena die Herzzeit-Intervalle standardmäßig im Butterfly-Plot ausgewertet. Die in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse sind daher besser auf die praktizierte Auswertungsmethode unserer Arbeitsgruppe anwendbar als auf eine Einzelkanal-Auswertung.

Bei der Betrachtung der ARGOS 200[®]-Daten, ausgemessen in der Omega[®]-Mittelung unter Verwendung von 6 bzw. 156 magnetischen Kanälen, waren Differenzen zu den Philips[®]-Messdaten darstellbar. Besonders deutlich wurde dies bei dem Vergleich der QRS-Komplexe, der PR-Intervalle in der 6-Kanal-Auswertung und der QT-Intervalle in der 156-Kanal-Auswertung. Hier waren die Differenzen signifikant, wohingegen sich bei den übrigen Herzzeitparametern allenfalls Tendenzen zeigten. Bei nicht signifikanten Inter-System-Unterschieden lagen die absoluten Abweichungen deutlich im unteren Bereich der von van Leeuwen beschriebenen Interobserver-Variabilität (Leeuwen et al. 2004b). Es konnte somit von einem einheitlichen visuellen Auswertungsverfahren ausgegangen werden. Die beschriebenen signifikanten Inter-System-Differenzen beruhten dann auf tatsächlichen Unterschieden und waren nicht durch qualitative Variationen der Auswertungs-methodik bedingt. Dass sich dennoch nicht bei allen Herzzeitparametern signifikante Abweichungen, sondern nur Tendenzen darstellen ließen, kann neben der begrenzten Anzahl zur Verfügung

stehender Messreihen in den Parameter bedingten Streubreiten begründet sein. Zunächst sollen diese diskutiert werden: Aus den Tabellen 5-1 und 2 wurde ersichtlich, dass die QRS-Komplexe mit im Allgemeinen kleineren Standardabweichungen als bei den übrigen Hertzzeitparametern bestimmt werden konnten. Weiterhin ergab sich eine leicht geringere QRS-Komplex-Streuung unter ARGOS 200[®] als unter den Philips[®]-Daten. Besonders deutlich wurde das eben Genannte bei Einbeziehung aller 156 ARGOS 200[®]-Kanäle. Dem gegenüber nahm die Streuung der P-Welle und der PQ-Strecke mit größerer Kanalzahl- auswertung zu. Wie bereits erwähnt, waren die Streubreiten beider Systeme in der Rohdaten- betrachtung vergleichbar. Die Unterschiede in den Standardabweichungen der bestimmten Parameter können auf die Nutzung der Software Omega[®] und deren Auswert-Algorithmus zurückgeführt werden, mit dem die in der Signalintensität begründeten Streubreiten der QRS-Komplex-Morphologien und -längen deutlich reduziert werden konnten. Im gleichen Zug summierten sich die Variabilitäten der PQ-Strecke und der P-Welle, wodurch schließlich die P-Welle als Summendarstellung aller P-Wellen der magnetischen Kanäle breiter bestimmt wurde als dies bei der Betrachtung eines einzelnen Kanals der Fall wäre. Die streuende Darstellung verstärkte sich, je mehr Kanäle in die Betrachtung einbezogen werden. Zur Verdeutlichung des eben geschilderten Sachverhaltes dient Abb. 6-1.

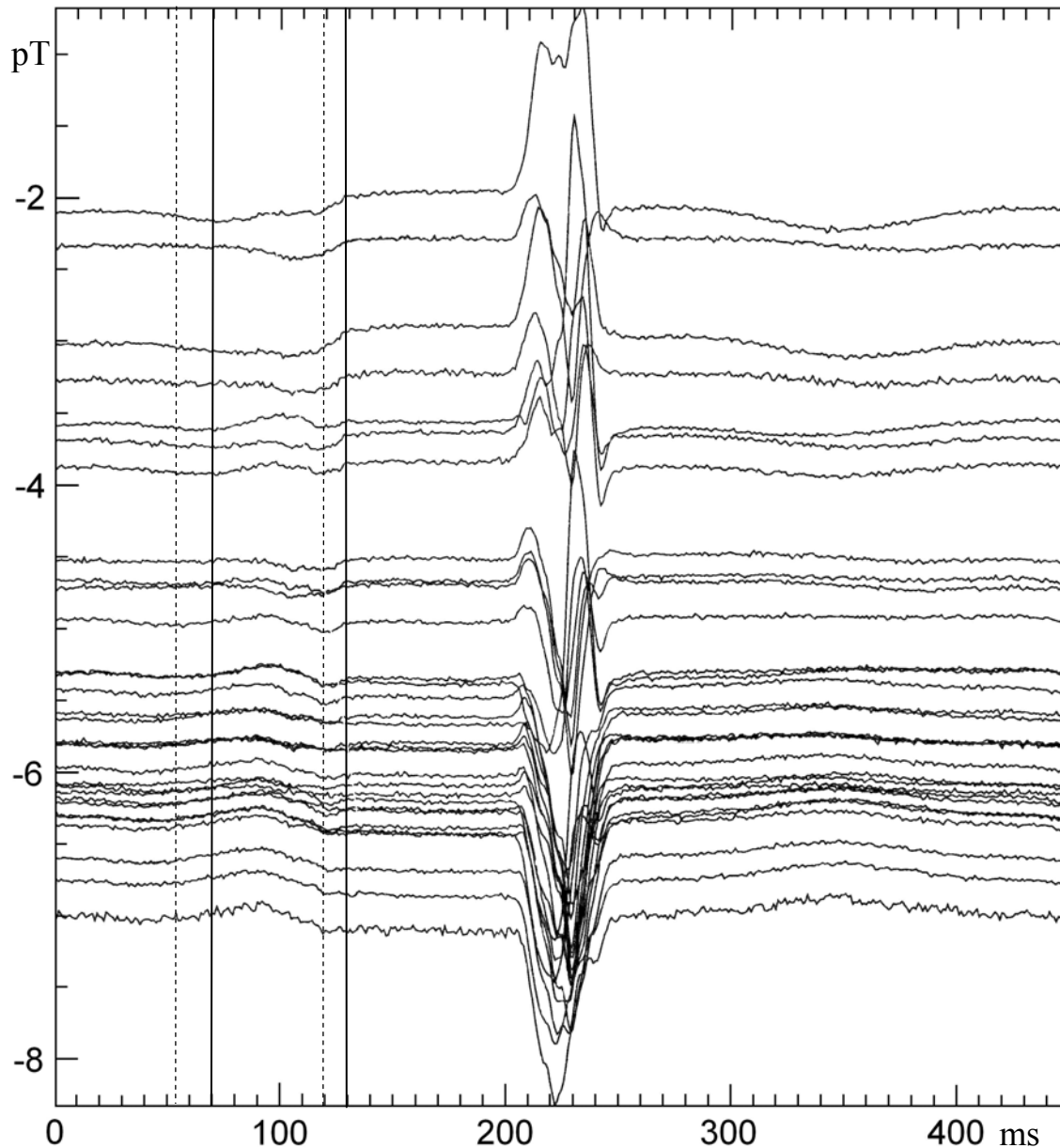


Abbildung 6-1 **Differente Erfassung der P-Welle in Abhängigkeit der ausgewerteten Kanäle:** die P-Welle kann sowohl in den mit „—“, markierten als auch in den mit „---“, markierten Bereichen bestimmt werden. Es resultieren differente Längen für die P-Wellen und die abgeleiteten Intervalle.

Die von Omega[®] angewandten Glättungsalgorithmen entfielen bei der Betrachtung der ARGOS 200[®]-Rohdaten. Die Streuung der Daten entsprach hier denen des Philips[®]-Systems. Es kam somit zwar zu einer stärkeren Streuung des ARGOS 200[®]-QRS-Komplexes als dies nach der Glättung der Fall wäre, jedoch verringern sich Überlagerungsphänomene in der Darstellung der P-Wellen.

Die eben erläuterte Streuung der Herzzeitparameter lässt sich auch für die ST-Strecke und die T-Welle annehmen. Jedoch waren hier weitere Faktoren von Bedeutung, die zu größeren Streubreiten dieser Parameter führen, wie sie auch in der Literatur beschrieben wurden

(Kähler et al. 2002, Leeuwen et al. 2004a, Stinstra et al. 2002). Von Einfluss kann dabei die Basisliniendefinition im Bereich der PQ-Strecke sein, was im Zuge des Basisliniendriftes im Bereich der T-Welle Verzerrungen zur Folge hätte. Dies würde einen zeitlich versetzten Beginn und das Ende der T-Welle erklären. Zusätzlich kommt eine frequenzabhängige Variabilität des QT-Intervalls (Malik et al. 2002) in Betracht, welche zu einer verbreiterten Darstellung der Summen-T-Welle würde.

Im Folgenden sollen die in den vorherigen Kapiteln dargestellten Beziehungen der Herzzeitparameter diskutiert werden. Die Streuung der P-Welle wurde bereits erläutert. Im Mittel zeigte sich, dass diese Größe im von Omega[®] erstellten Average aus sechs magnetischen ARGOS 200[®]-Kanälen tendenziell kleiner bestimmt wurde als bei der Nutzung aller Kanäle. Zusätzlich erschien diese insgesamt kürzer als wenn sie aus den Rohdaten bestimmt wurde. Die größere P-Wellen-Länge mit steigender Kanalzahl ist wahrscheinlich in Folgendem begründet: Die Auswahl der sechs magnetischen Einzelkanäle im ARGOS 200[®] erfolgte anhand deutlich dargestellter QRS-Komplexe. Dies bedeutet nicht automatisch eine gleiche Signalstärke der P-Welle. Es steht also zu vermuten, dass die P-Welle in den wenigen Kanälen nur suboptimal erfasst wurde. Bei der Verwendung aller 156 Kanäle wird der Parameter durch die Abdeckung einer größeren Messfläche besser erfasst. In gleichem Maße gewinnt der Effekt einer verbreiterten Darstellung durch die Mittelung auf QRS-Basis (siehe oben) an Bedeutung, so dass die P-Welle größer bestimmt wird. Dies alles wird durch die Auswirkung des Omega[®]-Algorithmus zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses überlagert, der seinerseits zu einer vergrößerten Darstellung der P-Welle führt. Das eben Aufgeführte scheint in der Summe der suboptimalen Erfassung der P-Welle bei niederen Kanalzahlen entgegen zu wirken und sich mit der verbreiterten Darstellung unter vielen Kanälen zu summieren.

Bei der Darstellung der PQ-Strecken zeigten sich reziproke Phänomene zu den P-Wellen. Eine größer dargestellte P-Welle äußerte sich in einer verminderten PQ-Strecke. Die Differenz der Systeme, bezogen auf die PQ-Strecke, lag zudem deutlich im Oberbereich der genannten Interobserver-Variabilität (Leeuwen et al. 2004b), was einen zusätzlichen Hinweis darstellt, dass es sich bei dem Beschriebenen um größere Differenzen handelt als dass diese mit Variationen in der Auswertung erklärbar wären. Durch die oben erläuterte Streubreite in der P-Wellenbestimmung und der resultierenden Varianz im Systemvergleich der PQ-Strecke war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Zur Bestätigung dieser Vermutung diene folgende Untersuchung (unveröffentlichte Daten): Es wurde ein PS-Intervall von Beginn der

P-Welle bis Ende des QRS-Komplexes ermittelt. Dabei zeigte sich, dass dieses eine Philips®-ARGOS 200®-Korrelation nahe eins zeigte, mit einer Standardabweichung, die vergleichbar der des QRS-Komplexes war. Das PS-Intervall konnte in seiner Gesamtheit präzise erfasst werden. Eine Schlussfolgerung ist, dass Streuung und differente Bestimmung der PQ-Strecke somit unmittelbar von der Erfassung von P-Welle und QRS-Komplex, inklusive deren Streuung, abhängig sind.

Bei der Untersuchung des PR-Intervalls, welches sich aus P-Welle und PQ-Strecke zusammensetzt, zeigte sich dieses signifikant kleiner bei einer Auswertung von sechs in Omega® gemittelten ARGOS 200®-Kanälen gegenüber den Rohdaten der Systeme. Bei der Einbeziehung aller ARGOS 200®-Kanäle waren diese Differenzen nicht darstellbar. Auch diese Beobachtung ist auf die Darstellung der P-Welle zurückzuführen. Die suboptimale Darstellung der P-Welle bei niederen Kanalzahlen plus eine nur in geringem Maße mögliche Streuung der Daten führte in der Summation zu einem signifikant verminderten PR-Intervall. Demgegenüber wurde unter Nutzung höherer Kanalzahlen – sowohl mit Omega® als auch in den Rohdaten – die P-Welle breiter erfasst und damit, wie oben dargestellt, das PR-Intervall länger gemessen. Im Mittel war das PR-Intervall eine recht konstante Größe, die durch die beschriebenen Streuungen der P-Welle bei höheren Kanalzahlen nur eine tendenziell größere Streuung als bei wenigen Kanälen aufwies.

Da die Herzaktionen auf Basis des QRS-Komplexes gemittelt wurden, konnte dieser in einer sehr guten Korrelation zwischen den Systemen mit der beschriebenen geringen Streuung dargestellt werden. Es waren eindeutig signifikante intersystemische Unterschiede dieses Parameters darstellbar, wenn die ARGOS 200®-Daten mithilfe der Software Omega® gemittelt wurden. Unabhängig der Kanalzahl wurden hier die Werte als zu groß gegenüber den Philips®-Referenzen ermittelt. Da sich diese Unterschiede im Vergleich der Rohdaten beider Systeme nicht darstellen ließen, waren diese am wahrscheinlichsten im Auswert-Algorithmus der Software Omega® zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses begründet. Dieser bewirkte eine Glättung des Kammerkomplexes mit der Folge einer verbreiterten Darstellung. Dieser Verbreiterungseffekt ließ sich auch im Philips®-System reproduzieren, wenn die Mittelung nicht aus Rohdaten, sondern nach deren Filterung erfolgte (eigene unveröffentlichte Daten). Zudem fand sich Bestätigung in der Literatur, dass der Einsatz und die Art von Filtern einen bedeutenden Einfluss auf die Bestimmung von Herzzeitparametern bei Signal gemittelten EKGs ausüben (Hnatkova et al. 1994, Huang 1991).

Für die ST-Strecke und die T-Welle scheinen ähnliche Phänomene zuzutreffen, wie sie bei P-Welle und PQ-Strecke beschrieben wurden. So ist die ST-Strecke ebenso unmittelbar von der Bestimmung der angrenzenden Parameter abhängig. Große Bedeutung hatte dabei die Abgrenzung der T-Welle mit der Schwierigkeit ihrer Erfassung durch ihre im Vergleich zu den anderen Parametern geringen Amplitude und der Auswirkung eines möglichen Basisliniendriffs (siehe oben). Bei der Auswertung unter der Software Omega[®] kamen diese Phänomene verstärkt zur Geltung. So wurde bei einer niederen Kanalzahl die T-Welle ähnlich der P-Welle suboptimal erfasst und ist durch den Glättungsfilter nur im Bereich ihrer größten Amplitude darstellbar. In der Folge wurde der Beginn der T-Welle verspätet bestimmt. Hierdurch ließ sich eine im Vergleich zu den Rohdaten vergrößerte ST-Strecke erklären. Nutzte Omega[®] alle 156 magnetischen Messkanäle, war die T-Welle in einer größeren Ausdehnung erfassbar. Hinzu kommt ein verstärkender Effekt durch den Glättungsfilter, wodurch sie als tendenziell größer im Vergleich zu den Rohdaten imponierte. Die ST-Strecke wurde bei der Nutzung aller Kanäle unter Omega[®] jedoch ebenfalls länger als in den ungefilterten Daten bestimmt. Dies resultiert vermutlich aus den weniger gestreut dargestellten QRS-Komplexen, was zu einem eher erfassten Beginn der ST-Strecke führte.

Auffällig war ein signifikant länger gemessenes QT-Intervall bei Auswertung von 156 ARGOS 200[®]-Kanälen unter Omega[®] im Vergleich zur Darstellung von sechs Kanälen bzw. den Rohdaten. Dies ist in gleicher Weise erklärbar wie die Ursache der PR-Intervall-Varianzen. Eine suboptimale Erfassung der T-Welle bei einer geringen Kanalzahl wirkt dem Filtereffekt unter Omega[®] entgegen. Umgekehrt ist es bei einer hohen Kanalzahl der Fall. Hier summieren sich die bessere Erfassung der T-Welle und der Filteralgorithmus, was dann zu signifikant verlängerten QT-Intervallen führt. Die frequenzabhängige Variabilität des QT-Intervalls war in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung: Es wurden sowohl in den geringen als auch in den großen Kanalzahlen unter Omega[®] die gleichen Datenlängen betrachtet und folglich das gesamte Frequenzspektrum der Messung in die Mittelung einbezogen.

Im Folgenden sollen die von der Software Omega[®] ausgegebenen automatischen Angaben der QRS-Dauer sowie die Angabe des T-Wellen-Endes diskutiert werden. Auffällig war, dass fast alle von der Software ermittelten Daten deutlich größere Werte annahmen als die entsprechenden manuell bestimmten der Systeme ARGOS 200[®] und Philips[®]. So erfasste Omega[®] ein signifikant längeres QRS-Intervall gegenüber der manuellen Bestimmung gemäß der Definition zur Standardisierung der MKG-Auswertung (Grimm et al. 2003). Dies zeigte sich deutlich, wenn im Average-Modus die von Omega[®] festgestellten Parametergrenzen

angezeigt wurden. Die Differenzen zwischen manueller und automatischer QRS-Bestimmung betrugen im Mittel 20 ms (± 20 ms) in den Kanälen mit den von Omega[®] am stärksten erfassten fetalen Signalen. Wurden anhand des aus diesen Kanälen errechneten Templates nur wenig mehr magnetische Kanäle betrachtet (6-Kanal-Auswertung), deutet sich eine Präzisierung der QRS-Berechnung an. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Software-QRS-Bestimmung und der manuellen Ausmessung der gefilterten ARGOS 200[®]-Daten. Dieser Trend setzte sich bei der Betrachtung aller 156 magnetischen Kanäle nicht fort. Hier existierten weitaus größere mittlere Differenzen und Standardabweichungen zur visuellen Bestimmung als dies bei der alleinigen Untersuchung der stärksten Kanäle in Omega[®] der Fall war. Von der Software rechnete demnach Signalschwankungen vor und nach dem QRS-Komplex diesem zu, die dem gemittelten Komplex nach allgemeinem Standard nicht mehr angehören. Diese zusätzlichen Signalamplituden könnten in den verschiedenen QRS-Morphologien über den abgeleiteten Kanälen verursacht sein. Da unter Omega[®] kein Ähnlichkeitsschwellenwert zum Template festgelegt werden konnte, ist es wahrscheinlich, dass lageabhängig in ihrer Morphologie vom Template abweichende Komplexe die QRS-Berechnung beeinflussten. Die frequenzabhängige Varianz der QRS-Komplexe ist hier eher von untergeordneter Bedeutung, da auch bei der Auswertung weniger Kanäle (z.B. wenn Omega[®] nur insgesamt sechs Kanäle angeboten werden) eine ausreichende Datenlänge mit verschiedenen States und somit wechselnden Frequenzen betrachtet wurde und es hier zu keiner verstärkten Verzerrung des Kammerkomplexes kam.

Die mittels der Software ermittelten T-Wellen-Enden lagen in erheblich differenten Bereichen, abhängig, wie viele Kanäle betrachtet wurden. Dabei entsprachen die aus 156 Magnetkanälen errechneten Daten eher den visuell Ersichtlichen. Die T-Wellen-Enden werden durch die Software mit konstant hohen Streubreiten angegeben, unabhängig von der einbezogenen Kanalanzahl. Demgegenüber konnte bei der visuellen Bestimmung des T-Wellen-Endes eine deutliche Präzisierung erreicht werden, wenn ein 156-Kanal-Average vermessen wurde. Folglich ist es, wie auch in der Literatur beschrieben (Leeuwen et al. 2004b), zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, die fetalen Herzzeitparameter mit zufriedenstellender Präzision durch eine automatisierte Software zu erfassen.

Für die Bestimmung der Herzzeitparameter lässt sich Folgendes zusammenfassen: Die in beiden Systemen gewonnen Rohdaten, z.B. ausgemessen anhand des MATLAB[®]-Programms unter Umgehung einer Mittelung durch die Auswertungssoftware Omega[®], sind gleichwertig.

Für eine präzise, dem wahren Wert am nächsten kommende Bestimmung der Herzzeitparameter sollten diese auf eben genannte Art und Weise gemessen werden.

6.3 Diskussion der Herzfrequenzparameter

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Frequenzzeitreihen, die dem F1-State nach Nijhuis (Nijhuis et al. 1982) entsprechen. Es konnten nur innerhalb dieses Aktivitätszustandes Datenpaare ähnlicher Oszillationsmuster einander zugeordnet werden. Um interindividuelle Einflüsse auf den Systemvergleich ausschließen zu können, basierten die Wertepaare auf Daten, die vom gleichen Individuum am selben Messtag ermittelt wurden. Dadurch kam es zwar zu einer Einschränkung der zur Auswahl stehenden Zeitreihen, jedoch war bei intraindividuellen Wertepaaren die Vergleichbarkeit insbesondere der Kurzzeitvariabilität besser, wie in Kapitel 5.3.1 dargestellt. Dies ist vereinbar mit den Erkenntnissen aus der Literatur zur Veränderung der spektralen Leistungsdichte der Herzfrequenzvariabilität im Verlauf der Schwangerschaft (Hartmann et al. 1997, Leeuwen et al. 2003). Im Rahmen der Betrachtung unter den eben genannten Kriterien konnten keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Systemen festgestellt werden. Die beste Korrelation zeigte die SDNN. Dies liegt zum einen darin begründet, dass dieser Parameter der globalen Variabilität weniger sensibel auf äußere Einflüsse reagierte - in diesem Fall die Übereinstimmungsgenauigkeit der Oszillationsmuster. Zum zweiten wurden die gepaarten Zeitreihen visuell nach eben diesen Herzfrequenzmustern ausgewählt. Daher ist auch eine gute Korrelation dieses Parameters zu erwarten. Die Parameter zur Beschreibung der Kurzzeitvariabilität (RMSSD, pNN5, initialer Abfall der Transinformation) wurden aus den im ARGOS 200®-System unter der Verwendung der Software Omega® erstellten Zeitreihen tendenziell höher ermittelt als dies innerhalb des Philips®-Gradiometers der Fall war. Eine Begründung könnte in der Datenqualität liegen: Im Philips®-System konnte unter Kontrolle der Beat-to-Beat-Darstellung und entsprechender Variation der Übereinstimmungsschwelle zum Template eine nahezu vollständige Zeitreihe erstellt werden, in der Artefakte weitgehend ausschließbar waren. Diese Vorgehensweise war mit der Software Omega® nicht möglich. Das Programm liefert einen Vorschlag mit Markierung der R-Zacken-Zeitpunkte in der Datenreihe. Bereits in dieser Darstellung zeigten sich Abweichungen zwischen den von der Software ermittelten Zeiten und den visuell sichtbaren R-Zacken. Diese Verschiebungen der Bestimmung äußern sich in Unregelmäßigkeiten der Herzfrequenzzeitreihen. Größere Artefakte konnten dabei visuell

eindeutig als solche erkannt und durch Interpolation korrigiert werden. Kleinere durch die Software bedingte Varianzen in der Beat-Detektion waren jedoch nicht sicher von den physiologischen Herzfrequenzvariabilitäten abgrenzbar. Bei diesen wurde daher keine Korrektur vorgenommen. Da im Gegensatz zu den Philips®-Daten bei den von Omega® erstellten Zeitreihen derartige Artefakte gehäuft bestanden, ist anzunehmen, dass die tendenziell höhere Kurzzeitvariabilität des ARGOS 200®-Systems in der Erstellung der Zeitreihen begründet liegt. In Abb. 6-2 sind die Größenordnungen der korrekturbedürftigen Daten graphisch verdeutlicht. Interpoliert werden konnten die Signale mit fehlendetektiertem Zeitpunkt. Eliminiert wurden „Signale“, die kein Bestandteil der Zeitreihe waren bzw. bei denen keine Interpolation möglich war. Während sich die Daten des Philips®-Systems zum überwiegenden Teil weder interpolations- noch eliminationsbedürftig zeigten, wurden bei den Zeitreihen, gewonnen aus dem ARGOS 200®-System, Interpolationen von durchschnittlich 5 % notwendig. Auch lag die Eliminationsrate von Artefakten bei den ARGOS 200®-Daten über denen des Philips®-Systems. Bei den untersuchten Zeitreihen überwogen States mit niedriger fetaler Aktivität. Es waren keine Folgen einer eventuell übermäßigen Interpolation auffällig. Diese hätte sich in einer Datenglättung mit Verminderung der Kurzzeitvariabilität äußern können. Denkbar ist, dass dieser Aspekt eher bei fetalen Zuständen höherer Aktivität zum Tragen kommt.

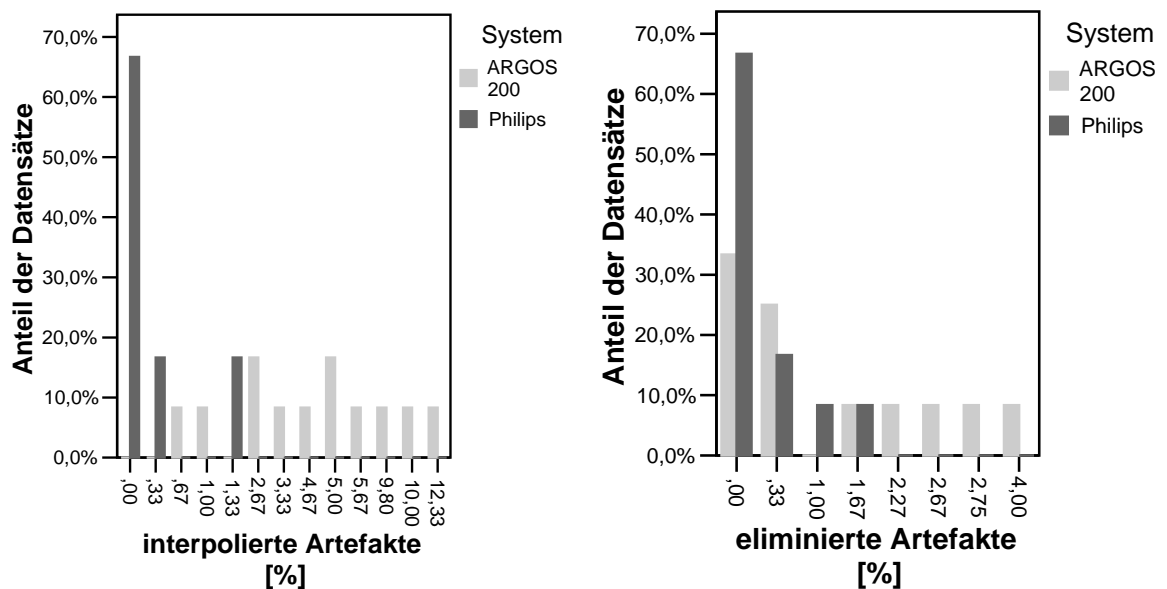


Abbildung 6-2 Anteil der interpolations- und eliminationsbedürftigen Artefakte bei ARGOS 200® und Philips®-System

Die RMSSD zeigte sich als eine robuste Größe der Kurzzeitvariabilität. Eine Intersystem-Korrelation ließ sich gut darstellen. Die Empfindlichkeit auf Fluktuationen im High-

Frequency-Bereich ist geringer als die der pNN5, was auch in der Literatur Bestätigung findet (Esperer et al. 2003).

Die pNN5 stellte sich als ein sehr labiler Parameter dar. Da mit dieser Größe Intervalldifferenzen von über 5 ms dargestellt wurden, hatte die Menge der Artefaktinterpolationen einen direkten Einfluss auf diesen Parameter. Es konnte im Einzelfall nicht eindeutig bestimmt werden, ob die erfassten RR-Abstände durch die individuelle Frequenzvariabilität begründet waren oder Folge von Fehldetektionen sind. Auf diesem Unsicherheitsfaktor basiert wahrscheinlich die relativ erhöhte Standardabweichung der Intersystemdifferenzen dieses Parameters. Da bei den im System ARGOS 200® für diese Arbeit gewonnenen Daten die Notwendigkeit von Artefaktkorrekturen in größerem Umfang bestand, kann dies auch als Ursache für die tendenziell höhere Größenangabe der pNN5 im System ARGOS 200® gesehen werden.

Bei den in dieser Arbeit analysierten Daten war der größte Teil der spektralen Leistung im Low Frequency-Bereich lokalisiert. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den in der Literatur dargestellten Erkenntnissen (Hartmann et al. 1997, Wakai et al. 1993). Zudem repräsentieren die gegenübergestellten Daten einen niederen fetalen Aktivitätszustand. Es war demnach zu erwarten, dass bei den fetalen Herzfrequenzspektren die höher frequenten Anteile in geringerem Maße vertreten sind (Yonemoto et al. 2003). Unabhängig dieser individuellen Spektralverteilung, war in den absoluten Häufigkeiten aller bestimmten spektralen Leistungen die LF in den Daten des Philips®-Gradiometers in tendenziell größerem Umfang vertreten als im ARGOS 200®. Korrelierend dazu war der HF-Anteil des Spektrums im Philips®-System geringer ausgeprägt. Die Daten in diesem Bereich zeigten eine größere Streubreite. Die Beobachtung steht im Einklang mit den Überlegungen einer Grundrhythmik im LF-Bereich. Dieser sind dann höher frequente Anteile des Variabilitätsspektrums überlagert, verursacht durch fetale Atemexkursionen oder vegetative Irregularitäten (Wakai et al. 1997, Wakai et al. 1995). Die erhöhte Standardabweichung der HF innerhalb der Philips®-Zeitreihen wäre dabei durch die Irregularität der fetalen Atembewegungen erklärbar. Hinzu kommt, dass atemabhängige Schwankungen im Leistungsspektrum nach Untersuchungen von Davidson et al. nicht streng mit der Atemfrequenz korreliert zu sein scheinen (Davidson et al. 1992). Zusätzlich bestand mit den zu Grunde liegenden Zeitreihen von 300 Herzschlägen nur ein begrenztes Zeitfenster zur Erfassung irregulärer Fluktuationen des höher frequenten Spektralanteils. Mit einer Vorgabe von längeren Zeitreihen wäre die Auswahl an potentiellen Vergleichsdatensätzen zu stark eingeschränkt worden.

Im ARGOS 200[®] zeigte sich, wie bereits beschrieben, eine dem Philips[®]-System vergleichbare Verteilung der LF-Daten mit einem tendenziell geringeren absoluten Anteil. Die HF-Leistungen zeigten eine Konzentration auf Werte um ca. 3,0 ms². Es ist demnach eine Überlagerung der für dieses System dargestellten Leistungsspektren durch einen äußeren Einfluss annehmbar. Bedeutsam ist wahrscheinlich die Tatsache, dass das System ARGOS 200[®] auf dem Prinzip des Magnetometers mit dem Einsatz von Detektions- und Referenz – SQUIDS beruht. Dagegen verwendete die Firma Philips[®] ein Gradiometer zur Datengewinnung. In ähnlicher Weise beschrieben van Leeuwen et al. einen Effekt auf die erhaltene Länge der Herzzeitintervalle, in Abhängigkeit davon, ob die Daten mittels eines Gradiometers oder über ein Magnetometer gewonnen wurden (Leeuwen et al. 2004b).

Zur Darstellung der Komplexität wurden Parameter der Transinformation untersucht. Beide Parameter (TI-Area, TI-init Abfall) zeigten eine scheinbar geringe Intersystemkorrelation. Das ist am ehesten in der eingeschränkten Zahl der zur Verfügung stehenden Zeitreihen zu erklären, da bei Ausschluss zweier Datenpaare, die deutliche Abweichungen gegenüber den übrigen Daten zeigen, Intersystemkorrelationen darstellbar sind, die der Korrelation der SDNN entsprechen (siehe auch Diagramm 4.3-8 und 4.3-9). Aufgrund der Datenstreuung lässt sich die TI-Area sensibler zur Erfassung von Frequenzschwankungen - innerhalb der betrachteten globalen Herzfrequenzvariabilität – einstufen als z.B. die SDNN. Auch in der Literatur wird bestätigt, dass mit Komplexitätsmaßen die HFV besser darstellbar ist als mit linearen Parametern (Groome et al. 1999). Die Darstellung der Differenzen zusammengehöriger Datenpaare verdeutlichte, dass keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Systemen zur Erfassung dieser Parameter bestanden. Allenfalls deuteten sich im ARGOS 200[®] höhere Werte für die TI-init.Abfall an. Insgesamt sind beide Messplätze auch in Bezug auf diese Parameter der Informationsdomäne vergleichbar.

Zusammenfassend lässt sich in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter feststellen, dass im System ARGOS 200[®] eine Tendenz, allerdings ohne Signifikanz, zu höheren Werten darstellbar ist. Deutlicher zeigt sich dies an den Größen der Kurzzeitvariabilität. Jedoch auch die Parameter, die die globale Variabilität repräsentieren, zeigen keine Intersystemkorrelation von $r^2=1$, sondern die Regressionsfunktion bildet sich im Sinne höherer ARGOS 200[®]-Werte ab. Hinzu kommt eine stärkere Präsenz des HF-Spektrums im Gegensatz zu den im Philips[®]-Gradiometer gewonnenen Daten. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese drei oben dargestellten Einflussfaktoren von Bedeutung: die Datenaufzeichnung im ARGOS 200[®]-Magnetometer versus dem Philips[®]-Gradiometer, der Auswertalgorithmus mit Aufbereitung der Datenreihen zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses für die PQRS-Komplex-Mittelung und

schließlich die Notwendigkeit zur manuellen Artefaktkorrektur der Zeitreihen insbesondere des ARGOS 200[®]-Systems. Aus jetziger Sicht scheint es sinnvoll, die Parameter in der Frequenzdomäne, ermittelt aus Zeitreihen mit weniger Fehldetektionen, zu einem späteren Zeitpunkt erneut gegenüberzustellen. Es wäre dann eine präzisere Aussage über den Einfluss der verwendeten Mess-Systeme und der Auswertungssoftware möglich.

7 Schlussfolgerungen und Konsequenzen

Bezüglich der Herzzeitparameter liefern sowohl das Gradiometer-System der Firma Philips[®] als auch das Magnetometer-System ARGOS 200[®] der Firma AtB[®] vergleichbare Daten. Es konnte kein Einfluss der Anzahl von Messkanälen auf den Intersystemvergleich festgestellt werden. Die Auswertung der PQRS-Komplexe ist dem gegenüber deutlich von der Datenaufbereitung abhängig. So wurden die QRS-Komplexe signifikant länger bezüglich der Philips[®]-Referenzen bestimmt, wenn die ARGOS 200[®]-Daten aus dem Average der Auswertungssoftware Omega[®] ausgemessen wurden. Gleiches galt für die QT-Intervalle bei der Auswertung aller 156 Magnetkanäle. Ebenso fielen die Differenzen zu den Philips[®]-Referenzen bei einzelnen Herzzeitparametern unterschiedlich deutlich aus, abhängig davon, wie viele magnetische Kanäle in die Mittelung anhand der Software Omega[®] einfließen. Zukünftig sollte somit für die Parameterbestimmung unter Omega[®] die Anzahl der ausgewerteten magnetischen Kanäle berücksichtigt werden.

Als eine Konsequenz der Ergebnisse dieser Arbeit wird derzeit an der Optimierung der Detektion der fetalen Herzaktionen durch die Auswertungssoftware Omega[®] gearbeitet. Bis zur Fertigstellung der verbesserten Version von Omega[®] sollte die Auswertung der Daten unter Umgehung dieser Software mittels der vom Biomagnetischen Zentrum Jena entwickelten MATLAB[®]-Software erfolgen.

Ebenso ist zum jetzigen Zeitpunkt die automatisierte Parameterbestimmung der Software Omega[®] nicht ausgereift genug, um für die Auswertung von fMKGs verwendet werden zu können.

Für die Erfassung der Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter können beide Mess-Systeme parallel genutzt werden. Da die Aufnahmequalität des ARGOS 200[®] weiter verbessert werden konnte, vermindert sich zukünftig der Nachbearbeitungsbedarf der erstellten Zeitreihen, was die Qualität der Kurzzeitvariabilitäts-Bestimmung erhöhen kann. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit sollte auch an einem größeren Kollektiv untersucht werden, ob sich die Tendenz stärker repräsentierter spektraler Leistungen im HF-Bereich auf Seiten des ARGOS 200[®] bestätigt. Insbesondere betrifft dies die Werte von $3,0 \text{ ms}^2$. Es sollte dann eine mögliche Ursache im Aufbau des Magnetometer-Prinzips geprüft werden.

Literaturverzeichnis

- Altman DG. 1996. Some common problems in medical research. In: Altman DG, Hrsg. Practical Statistics for Medical Research. 1te Aufl. London, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman & Hall, 396-403.
- Baffa O, Wakai RT, Sousa PL, Verzola RM. 1995a. Fetal heart rate monitoring by magnetocardiograms. *Braz J Med Biol Res*, 28 (11-12):1333-1337.
- Baffa O, Wakai RT, Sousa PL, Verzola RM. 1995b. Fetal heart rate monitoring by magnetocardiograms. *Braz J Med Biol Res*, 28 (11-12):1333-1337.
- Burghoff M, Nenonen J, Trahm L, Katila T. 2000. Conversion of magnetocardiographic recordings between two different multichannel SQUID devices. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47 (7):869-875.
- Davidson SR, Ranking JHG, Martin CB, Reid DL. 1992. Fetal heart rate variability and behavioral state - Analysis by power spectrum. *Am J Obstet Gynecol*, 167:717-722.
- DiPietroPaolo D, Müller HP, Erné SN. Abstract. A novel approach for the averaging of magnetocardiographic recorded heart beats
- Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra BP. 2003. Herzfrequenzvariabilität - Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv Notfallbehandlung*, 28 (2):82-99.
- Grimm B, Haueisen J, Houtilainen M, Lange S, Leeuwen P van, Menendez T, Peters MJ, Schleussner E, Schneider U. 2003. Recommended Standards for Fetal Magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26:2121-2126.
- Groome LJ, Mooney DM, Holland SB, Smith LA, Atterbury JL, Loizou PC. 1999. Human fetuses have nonlinear cardiac dynamics. *J Appl Physiol*, 87 (2):530-537.
- Hart G. 1985. Physiology of cardiac conduction. *Br J Hosp Med*, 33:128-137.
- Hartmann M, Leeuwen P van, Grönemeyer D. 1997. Fetale Herzfrequenzvariabilität im Verlauf der Schwangerschaft - Spektralanalyse auf der Basis der Magnetokardiographie. *Biomed Tech*, 42 (Ergänzungsband):61-62.
- Haueisen J. 2002. Numerische Berechnung und Analyse biomagnetischer Felder [Habilitationsschrift]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Haueisen J, Nowak H, Liehr M, Hilgenfeld B, Erne SN, Trebeschi A. Abstract. A 195 channel SQUID magnetometer system for vectorial biomagnetic measurements
- Hnatkova K, Kulakowski P, Staunton A, Keeling P, Yi G, Camm AJ, Malik M. 1994. Influence of filtering techniques on the time-domain analysis, diagnosis, and clinical use of signal-averaged electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17 (6):1107-1117.
- Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, Shigemitsu S, Kandori A, Tsukada K. 2000. Magnetocardiographic determination of the developmental changes in PQ, QRS and QT intervals in the foetus. *Acta Paediatr*, 89:64-67.
- Hoyer D. 2001. Dynamisch-nichtlineare und komplexe Koordination im kardiovaskulär-respiratorischen System - systemtheoretische Grundlagen, signalanalytische Zugänge und medizinische Bedeutung. [Habilitationsschrift]. Ilmenau: Technische Universität.
- Hoyer D, Zwiener U, Schmidt H. 2003. Pathophysiologische Grundlagen und klinische Anwendung der komplexen HRV-Analyse. *Intensiv Notfallbehandlung*, 28 (2):1-18.
- Huang C. 1991. Effects of high-pass filters with different frequencies on signal-averaged electrocardiograms. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 19 (5):295-297.
- Kähler C. 2003. Die fetale Magnetokardiografie - FMKG - eine Methode der komplexen Evaluierung der fetalen Herzaktion im physiologischen Schwangerschaftsverlauf, bei Wachstumsretardierung, fetalen Arrhythmien und kongenitalen Herzfehlern [Habilitationsschrift]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

- Kähler C, Schleussner E, Grimm B, Schneider A, Schneider U, Nowak H, Seewald HJ. 2002. Fetal magnetocardiography - development of the fetal cardiac time intervals. *Prenat Diagn*, 22 (5):408-414.
- Kariniemi V, Hukkinen K. 1977. Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct electrocardiography. *Am J Obstet Gynecol*, 128 (5):526-530.
- Kariniemi V, Hukkinen K, Hrsg. 1983. *Perinatal Magnetocardiography*. 1te Aufl. New York, London: Plenum Publishing Corporation.
- Kose V, Melchert F. 1991. *Quantenmaße in der elektrischen Meßtechnik - Josephson-Effekt, Quanten-Hall-Effekt, Fundamentalkonstanten, Maße der klassischen Physik*. 1te Aufl. Weinheim, New York, Basel, Cambridge: VCH Verlagsgesellschaft mbH.
- Leeuwen P van, Schüßler M, Bettermann H, Lange S, Hatzmann W. 1995. Magnetokardiographie zur Erfassung fetaler Herzaktionen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 55:642-646.
- Leeuwen P van, Lange S, Bettermann H, Grönemeyer DHW, Hatzmann W. 1999. Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum Dev*, 54 (3):259-269.
- Leeuwen P van, Klein A, Geue D, Lange S, Grönemeyer D. 2002. The influence of biomagnetometer area-of-coverage in the determination of fetal cardiac time intervals. In: Nowak H, Haueisen J, Gießler F, Huonker R, Hrsg. *Proceedings of the 13th international Conference on Biomagnetism*. 1te Aufl. Berlin, Offenbach: VDE Verlag GmbH, 606-608.
- Leeuwen P van, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Grönemeyer DHW. 2003. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn*, 23 (11):909-916.
- Leeuwen P van, Lange S, Klein A, Geue D, Grönemeyer DHW. 2004a. Dependency of magnetocardiographically determined fetal cardiac time intervals on gestational age, gender and postnatal biometrics in healthy pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*, 4 (6)
- Leeuwen P van, Lange S, Klein A, Geue D, Zhang Y, Krause HJ, Grönemeyer D. 2004b. Reproducibility and reliability of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *Physiol Meas*, 25:539-552.
- Leuthold A, Wakai RT, Martin CB. 1999. Noninvasive in utero assessment of PR and QRS intervals from the fetal magnetocardiogram. *Early Hum Dev*, 54 (3):235-243.
- Malik M. 1996. Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 17:354-381.
- Malik M, Camm AJ. 1993. Components of heart rate variability - What they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72 (10):821,822.
- Malik M, Färbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. 2002. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*, 87:220-228.
- Nijhuis JG, Prechtl HFR, Martin CB, Bots RSGM. 1982. Are there behavioural states in the human fetus. *Early Hum Dev*, 6:177-195.
- Nowak H. 1998. Biomagnetism. In: Prof Dr W Andrä Dr H Nowak, Hrsg. *Magnetism in medicine - A handbook*. 1te Aufl. Berlin, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto: WILEY-VCH Verlag, 87-128.
- Parer WJ, Parer JT, Holbrook RH, Block BSB. 1985. Validity of mathematical methods of quantitating fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol*, 153:402-409.
- Peters M, Crowe J, Pieri J F, Quatero H, Hayes-Gill B, James D, Stinstra J, Shakespeare S. 2001. Monitoring the fetal heart non-invasively - a review of methods. *J Perinat Med*, 29 (5):408-416.

- Quinn A, Weir A, Shahani U, Bain R, Maas P, Donaldson G. 1994. Antenatal fetal magnetocardiography - a new method for fetal surveillance. *Br J Obstet Gynaecol*, 101 (10):866-870.
- Schneider U, Schleussner E, Haueisen J, Nowak H, Seewald HJ. 2001. Signal Analysis of Auditory Evoked Cortical Fields in Fetal Magnetencephalography. *Brain Topogr*, 14:64-80.
- Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, Stramba-Bardiale M, Vetter VL, Wren C. 2002. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram - A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 23 (17):1329-1344.
- Steding G, Seidl W. 1979. Cardio-vaskuläres System. In: Hinrichsen KV, Hrsg. *Humanembryologie - Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona: Springer-Verlag, 248-258.
- Steinhausen M. 1993. Elektrokardiogramm. In: Steinhausen M, Hrsg. *Medizinische Physiologie*. 1te Aufl. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag, 38-44.
- Stinstra J, Golbach E, Leeuwen P van, Lange S, Menendez T, Moshage W, Schleussner E, Kähler C, Horigome H, Shigemitsu S, Peters MJ. 2002. Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *Br J Obstet Gynaecol*, 109:1235-1243.
- Wakai RT, Wang M, Leuthold AC, Martin CB. 1995. Foetal magnetocardiogram amplitude oscillations associated with respiratory sinus arrhythmia. *Physiol Meas*, 16:49-54.
- Wakai RT, Leuthold AC, Wilson AD, Martin CB. 1997. Association of fetal junctional rhythm and respiratory arrhythmia detected by magnetocardiography. *Pediatr Cardiol*, 18 (3):201-203.
- Wakai RT, Wang M, Pedron SL, Reid DL, Martin CB. 1993. Spectral analysis of antpartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings. *Early Hum Dev*, 35 (1):15-24.
- Yonemoto H, Nishina H, Yoshida K, Kinoshita K, Ehara Y. 2003. Power spectral analysis of the heart rate variability of goat fetuses during extrauterine incubation. *Artificial Organs*, 28 (8):704-708.
- Zwiener U, Hoyer D, Bauer R, Luthke B, Eiselt M, Schmidt K. 1997. Deterministic-chaotic and spectral-functional analysis of heart rate and respiratory movements. *Pneumologie*, 51 Suppl 2:415-422.

Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
PD Dr. Christiane Kähler,
PD Dr. Ekkehard Schleussner
Dr. Uwe Schneider
Dr. Dirk Hoyer
Dr. Birgit Frank
Dr. Jens Haueisen
Dr. Hannes Nowak
Mario Liehr
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Danksagung

Für die sachkundige Unterstützung bei der Einführung in das Themengebiet, bei der Aufzeichnung der Daten und deren Auswertung möchte ich mich bei folgenden Personen ganz herzlich bedanken:

PD C. Kähler

PD E. Schleussner

Dr. U. Schneider

Ein besonderer Dank, insbesondere für Fragen bezüglich der Herzfrequenzvariabilität, gilt:

PD D. Hoyer

Dr. B. Frank

Für die Unterstützung im Umgang mit den Messgeräten sowie für die Hilfe und Erläuterungen bei der Datenauswertung bin ich dem Team des Biomagnetischen Zentrums Jena sehr dankbar, insbesondere

Prof. J. Haueisen

H. Nowak

M. Liehr

Dr. F. Gießler

Dr. R. Huonker

Bei der Datenaufzeichnung konnte ich auf weitere Doktoranden unserer Arbeitsgruppe zählen:

A. Fiedler

M. Franz

A. Müller

C. Fleischhauer